

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA Y ECOLOGÍA

EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE HEPÁTICO Y
RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN LOS
PACIENTES CON CIRROSIS DE ETIOLOGÍA MIXTA
(VIRUS C+ALCOHOL). COMPARACIÓN CON LOS
TRASPLANTADOS POR CIRROSIS POR VIRUS C O
CIRROSIS POR ALCOHOL

MARÍA VICTORIA AGUILERA SANCHO-TELLO

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 20 de Setembre de 2007 davant un tribunal format per:

- D. Valentín Cuervas Muns
- D. Pablo Ramírez Romero
- D. Miguel Ángel Serra Desfilis
- D. Carlos Muñoz Collado
- D. David Navarro Ortega

Va ser dirigida per:

D^a. Marina Berenguer Haym

©Copyright: Servei de Publicacions
María Victoria Aguilera Sancho-Tello

Depòsit legal:

I.S.B.N.:978-84-370-7011-7

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE HEPÁTICO Y RESPUESTA AL
TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS DE
ETIOLOGÍA MIXTA (VIRUS C+ALCOHOL). COMPARACIÓN CON LOS
TRASPLANTADOS POR CIRROSIS POR VIRUS C O CIRROSIS POR
ALCOHOL.**

María Victoria Aguilera Sancho-Tello

Valencia, 2007

Directora de tesis:

Dra. Marina Berenguer Haym

Tutora de la tesis:

Dra. Concepción Gimeno Cardona

MARINA BERENGUER HAYM, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Barcelona y directora de esta tesis y CONCEPCIÓN GIMENO CARDONA, Doctora en Medicina y Cirugía, profesora titular del Departamento de Microbiología y Ecología y tutora de la tesis

CERTIFICAN:

Que la presente tesis, titulada “EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE HEPÁTICO Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTIVIRAL EN LOS PACIENTES CON CIRROSIS DE ETIOLOGÍA MIXTA (VIRUS C+ALCOHOL). COMPARACIÓN CON LOS TRASPLANTADOS POR CIRROSIS VIRUS C O CIRROSIS POR ALCOHOL” ha sido realizada por la Dra María Victoria Aguilera Sancho-Tello, dirigida por la Dra Marina Berenguer Haym y supervisada por la tutora Concepción Gimeno Cardona y reúne, en nuestro criterio méritos suficientes para que su autor pueda obtener con ella el grado de Doctor en Medicina por la Universidad de Valencia

Y para que conste, firmamos el siguiente certificado en Valencia a 27 de Mayo de dos mil siete.

Fdo. Marina Berenguer Haym

Fdo. Concepción Gimeno Cardona

A Javier y a Pablo

A mis padres y a mi hermano

A mi familia

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento:

A/ Dra. Marina Berenguer, directora de esta tesis y amiga. Gracias por su ayuda incondicional, por su perseverancia en el trabajo y en la investigación, por su energía y por la calidad humana que siempre me ha demostrado. Sin todo ello no habría sido posible esta tesis.

A/ Dra. Concepción Gimeno, mi tutora de ésta tesis doctoral. Por su ayuda y su orientación en todos los trámites para alcanzar la culminación de esta tesis.

A/ Dr. Martín Prieto. Jefe de Sección del área de Hepatología del Hospital Universitario La Fe y compañero de trabajo. Por la ayuda desinteresada cuando la he necesitado. Gran parte de este trabajo ha sido posible gracias su la entrega y dedicación enorme desde que se inició el programa de trasplante hepático del Hospital La Fe de Valencia.

A/ El equipo de la Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático liderado por el Dr. José Mir. Este trabajo es en realidad el resultado de una labor en equipo que sin su participación no sería posible. Mi especial agradecimiento al Dr. Fernando San Juan, por su constancia en la recogida de datos desde hace años.

A/ El Dr Julio Ponce, Jefe de Servicio de Medicina Digestiva, por que cuando acabé mi residencia en Medicina Digestiva me animó a embarcarme en la realización de esta tesis.

A/ Mi antiguo Jefe de Servicio, el Dr. Joaquín Berenguer, por confiar en mi para iniciar mi trabajo como médico adjunto en el Servicio de Digestivo y por el cariño que siempre me demostró.

A/ A todos mis compañeros del servicio de Medicina Digestiva, médicos adjuntos y residentes y en especial a la Dra Teresa Sala. Gracias por los conocimientos que me enseñaron, el cariño con el que siempre me han tratado y por todos los años compartidos desde que comencé mi especialidad en Medicina Digestiva.

A/ A todos los compañeros de los diferentes Servicios del Hospital La Fe, que sin pertenecer al Servicio de Medicina Digestiva ni a la Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático, han participado de una u otra forma en esta tesis. En especial, al Dr José Miguel Rayón, patólogo, por su dedicación y valiosa contribución en la revisión histológica de muchas muestras.

A/ Al personal administrativo, enfermeras y auxiliares del Servicio de Medicina Digestiva y la Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático. Por su ayuda, paciencia y generosidad durante estos años compartidos.

A/ A Cristina Requeni, por su ayuda en la recogida de datos, por su humanidad y cariño.

ÍNDICE GENERAL

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE FIGURAS

ABREVIATURAS

ÍNDICE

1-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	1
1.1-Antecedentes	3
1.2-Virus de la hepatitis C	5
1.2.1-Características virológicas del virus de la hepatitis C	5
1.2.2-Genotipos y cuasiespecies	9
1.2.3-Epidemiología	10
1.2.4-Modo de transmisión	11
1.2.5-Historia natural del virus de la hepatitis C y factores asociados con la progresión de la fibrosis	12
1.2.6-Diagnóstico	15
1.2.7-Anatomía Patológica	22
1.3-Virus de la hepatitis C y alcohol	26
1.4-Trasplante hepático en pacientes con cirrosis por VHC	29
1.4.1-Recidiva de la infección viral post-trasplante	29
1.4.2-Diagnóstico de la hepatitis C recurrente post-trasplante	29
1.4.3-Historia natural de la hepatitis C recurrente	31
1.1.4-Patogenia de la hepatitis C recurrente	32
1.4.5-Factores relacionados con la progresión de la hepatitis C recurrente	33
1.4.6-Manejo de los pacientes con hepatitis C recurrente	36
1.4.7-Características virológicas post-trasplante	36
1.5-Trasplante hepático en pacientes con cirrosis alcohólica	37
1.6-Trasplante hepático en pacientes con cirrosis de etiología mixta	39
1.7-Tratamiento de la hepatitis C recurrente	41

1.7.1-Tratamiento viral pre-trasplante	42
1.7.2-Tratamiento preventivo	44
1.7.3-Tratamiento de la hepatitis C establecida	44
1.7.4-Tratamiento profiláctico	45
2-HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	48
2.1-Hipótesis	49
2.2-Objetivos	50
3-PACIENTES Y MÉTODOS	
3.1- Evolución post-trasplante hepático en los pacientes trasplantados por cirrosis de etiología mixta: comparación con los de causa única (VHC y alcohol)	53
3.1.1-Selección de pacientes	53
3.1.2-Supervivencia	55
3.1.3-Evaluación histológica	55
3.1.4-Complicaciones metabólicas	56
3.1.5-Recidiva alcohólica post-trasplante	57
3.1.6-Análisis estadístico	57
3.2- Respuesta al tratamiento antiviral con Interferón-Pegilado + ribavirina en los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C + alcohol. Comparación con aquellos trasplantados por cirrosis VHC	58
3.2.1-Selección de pacientes	58
3.2.2-Terapia antiviral	59
3.2.3-Determinaciones virológicas	60
3.2.4-Examen histológico	60
3.2.5-Análisis estadístico	61

4-RESULTADOS	64
4.1- Evolución post-trasplante hepático en los pacientes trasplantados por cirrosis de etiología mixta: comparación con los de causa única (VHC y alcohol)	65
4.1.1- Características evolutivas de los tres grupos de pacientes	
4.1.2- Características basales pre-trasplante	67
4.1.3- Características de los donantes	69
4.1.4- Características virológicas pre-trasplante	70
4.1.5- Características de la cirugía y post-cirugía inicial	72
4.1.6- Evolución post-trasplante e inmunosupresión	74
4.1.7- Complicaciones metabólicas post-trasplante, recidiva alcohólica y aparición de tumores de novo	76
4.1.8- Evolución histológica post-trasplante	78
4.1.9- Causas de muerte en los tres grupos de pacientes	79
4.1.10- Supervivencia de los pacientes en los tres grupos	80
4.1.11- Supervivencia del injerto en los tres grupos	80
4.2- Respuesta al tratamiento antiviral con Interferón-Pegilado + ribavirina en los pacientes trasplantados por cirrosis por virus C + alcohol. Comparación con aquellos trasplantados por cirrosis VHC.	85
4.2.1- Respuesta viral post-trasplante en relación al consumo de alcohol pre-trasplante en pacientes tratados con Interferón o Interferón Pegilado + ribavirina	85

4.2.2- Características basales de los pacientes tratados con Interferón-Pegilado + Ribavirina	87
4.2.3- Eficacia y tolerancia del tratamiento con Interferón-pegilado+Ribavirina según indicación de TH	85
4.2.4- Variables pre-tratamiento (demográficas, analíticas, virológicas, en relación con el trasplante hepático) predictivas de respuesta virológica sostenida	90
4.2.5- Variables en relación con el tratamiento predictivas de respuesta virológica sostenida	94
4.2.6.- Análisis multivariante incluyendo aquellas variables predictivas de respuesta viral sostenida con $p < 0,1$ en el análisis univariante	98

5-DISCUSIÓN

5.1- Discusión de los resultados del estudio de los pacientes trasplantados por cirrosis de etiología mixta (VHC+alcohol).

Comparación con los de causa única. 101

5.2- Discusión de los resultados de la respuesta al tratamiento antiviral con Interferón-Pegilado + ribavirina en los pacientes trasplantados por cirrosis de causa mixta (virus C + alcohol). Comparación con el grupo de cirrosis por VHC. 111

6-CONCLUSIONES 118

7-BIBLIOGRAFÍA 122

ÍNDICE DE TABLAS DE LA REVISIÓN BIBLIOGRICA

Tabla 1: Técnicas diagnósticas disponibles del virus de la hepatitis C	16
Tabla 2: Índice de Knodell	25
Tabla 3: Factores predictivos de la severidad de la hepatitis C recurrente	33

ÍNDICE DE TABLAS DE RESULTADOS

PARTE 1:

Tabla 1: Características evolutivas en los tres grupos de pacientes	66
Tabla 2: Características basales pre-TH según los grupos de pacientes	68
Tabla 3: Características de los donantes en los tres grupos de pacientes	69
Tabla 4: Características virológicas pre y post-trasplante	70
Tabla 5: Características de la cirugía y post-cirugía inicial	73
Tabla 6: Evolución post-trasplante e inmunosupresión	75
Tabla 7: Complicaciones metabólicas, tumores de novo y recidiva alcohólica post-trasplante	77
Tabla 8: Histología post-trasplante	74
Tabla 9: Pacientes excluidos para el análisis histológico	78
Tabla 10: Causas de muerte según los grupos	79

PARTE 2:

Tabla 1: Características basales de los pacientes tratados con Interferón o Interferón-Pegilado (Liver Transpl. 2006;12:1067-1076)	86
Tabla 2: Características basales según la indicación de trasplante en pacientes tratados con Interferón-Pegilado	88

Tabla 3: Eficacia y tolerancia del tratamiento con Interferón-Pegilado+Ribavirina según la indicación de trasplante	90
Tabla 4: Variables demográficas y en relación con el TH predictivas de RVS antes del tratamiento	92
Tabla 5: Variables virológicas predictivas de RVS antes del tratamiento	93
Tabla 6 : Variables analíticas predictivas de RVS antes del tratamiento	93
Tabla 7: Impacto de la dosis y duración del tratamiento con la Respuesta Virológica Sostenida en los pacientes ambos grupos de pacientes	96
Tabla 8: Variables predictivas de RVS durante el tratamiento	97

ÍNDICE DE FIGURAS DE REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

Figura 1: Esquema de la estructura genómica del virus de la hepatitis C	6
Figura 2: Distribución geográfica mundial de la prevalencia de la hepatitis C	11

ÍNDICE DE FIGURAS DE LOS RESULTADOS: PARTE 1

Figura 1: Distribución por sexo: Porcentaje de varones	67
Figura 2: Distribución por genotipos en los trasplantados por cirrosis VHC	71
Figura 3: Distribución por genotipos en los trasplantados por cirrosis VHC + alcohol	71
Figura 4: Curvas de supervivencia de los pacientes según la indicación del TH	81
Figura 5: Curvas de supervivencia de los pacientes del grupo VHC frente al grupo de etiología mixta (VHC + alcohol)	82
Figura 6: Curva de supervivencia de los pacientes del grupo de cirrosis por alcohol frente al grupo de etiología mixta (VHC + alcohol)	83

Figura 7: Curva de supervivencia de los pacientes del grupo de cirrosis por VHC frente al grupo de cirrosis por alcohol 84

ÍNDICE DE FIGURAS DE LOS RESULTADOS: PARTE 2

Figura 1: Respuesta virológica sostenida en relación al consumo de alcohol pre-TH 85

ABREVIATURAS

ARN: ácido ribonucleico

AntiHBc: anticuerpo anticore del virus de la hepatitis B

AntiHBs: anticuerpo antiperficie del virus de la hepatitis B

bDNA: branched DNA

CHC: carcinoma hepatocelular

CMV: cytomegalovirus

CV: carga viral

DM: diabetes mellitus

GOT o AST: aspartato aminotransferasa

GPT o ALT: alanino amino transferasa

GGT: gammaglutamil transpeptidasa

EIA: enzimoimmunoanálisis

ELISA: enzyme linked immunosorbent assay

EPO: eritropoyetina

F: fibrosis

Peg: pegilado

FPI: fallo primario del injerto

HTA: hipertensión arterial

IAH: índice de actividad histológica

IL-2: interleucina 2

IMC: Índice de masa muscular

INF: interferón

IS: inmunosupresión

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

RAC: rechazo agudo celular

Re-TH: Re-trasplante hepático

Rbv: ribavirina

RIBA: recombinant immunoblotting assay

RVS: respuesta virológica sostenida

TARGA: tratamiento anti-rretroviral de gran actividad

TH: Trasplante hepático

TIC: tiempo de isquemia fría

TIF: Tiempo de isquemia caliente

TA: tensión arterial

TMA: amplificación isotérmica mediada por transcripción

TAH: trombosis de la arteria hepática

VHC: virus de la hepatitis C

VHB: virus de la hepatitis B

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

1.-REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA:

1.1-Antecedentes:

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) está considerada como un problema de salud de gran relevancia que afecta en torno a unos 170 millones de personas en todo el mundo(1). Aunque la importancia de la infección en cuanto a morbi-mortalidad aún presenta puntos oscuros debido a su particular historia natural, está plenamente demostrado que la progresión de la fibrosis hepática en pacientes afectados por la infección crónica por el VHC puede desembocar en complicaciones graves tales como la cirrosis hepática y el desarrollo de hepatocarcinoma (2-5).

Según el informe de la OMS de 2002, las enfermedades hepáticas crónicas fueron responsables en 2001 de 1,4 millones de muertes y de estas, cerca de un 20% fueron atribuidas al VHC, lo cual se traduce en más de 280.000 muertes anuales por el VHC(6).

Pese a las nuevas opciones de tratamiento antiviral recientes que permiten la eliminación del virus en casi un 60% de los casos, las muertes secundarias al VHC siguen aumentando incluso en los países occidentales debido a diagnósticos tardíos o fracaso de los tratamientos disponibles. Por ello, en nuestro medio, la cirrosis por VHC en situación terminal con o sin hepatocarcinoma, sigue siendo la primera causa de trasplante hepático (50%) seguido de la cirrosis secundaria al consumo crónico de alcohol (30%)(7-10).

Además, en un 30% de los pacientes con cirrosis por VHC candidatos a trasplante hepático existe un consumo de alcohol importante antes del mismo(11).

El pronóstico post-trasplante en los pacientes con cirrosis por alcohol es bueno, alcanzando una supervivencia del 60% a los 10 años(12).

Por el contrario, en pacientes infectados por el VHC, la recidiva de la hepatitis C post-trasplante es universal y su evolución es agresiva en una proporción relativamente importante (progresión a cirrosis en el 30% de los pacientes a los 5 años) condicionando tasas de supervivencia inferiores al 65% a los 5 años en nuestro medio(13-15).

La evolución post-trasplante en los pacientes con cirrosis por etiología mixta es un hecho poco descrito en la literatura(16-19).

En los pacientes inmunocompetentes, la enfermedad hepática alcohólica se asocia a otras enfermedades, tales como la infección por VHC, la infección por virus de la hepatitis B (VHB), la hemocromatosis, la porfiria cutánea tarda y el hepatocarcinoma, siendo la más frecuente, la asociación con la hepatitis crónica C (un 20-30% tienen anticuerpos y viremia positiva). La combinación del alcohol con la infección crónica por el VHC condiciona una progresión mucho más acelerada de la enfermedad, evolucionando a cirrosis en un plazo más corto de tiempo que en pacientes con la enfermedad por VHC únicamente(4). Se ha postulado que este hecho estaría condicionado por la existencia de cargas virales más altas, alteraciones sobre la respuesta inmunitaria, agravamiento de las lesiones histológicas o porque el alcohol entorpece la regeneración del hepatocito dañado por el VHC(20-22).

Sin embargo, la evolución de los pacientes con cirrosis mixta (VHC+alcohol) tras el TH no está bien definida en comparación con aquellos trasplantados por cirrosis por VHC o cirrosis alcohólica únicamente.

Por otro lado, en los últimos años, con la introducción de la forma pegilada del interferón y la ribavirina la respuesta al tratamiento antiviral en los pacientes inmunocompetentes se sitúa actualmente en torno a un 60% según el genotipo infectante(23-25). El tratamiento antiviral para la recurrencia viral post-trasplante está limitado por la mala tolerancia. Pese a que la eficacia ha aumentado al igual que en los pacientes inmunocompetentes desde la introducción de la ribavirina y la utilización de la forma pegilada del interferón, los porcentajes de respuesta son todavía bajos oscilando entre el 25 y el 45%, con necesidad de reducir dosis de uno o ambos fármacos en la gran mayoría de los pacientes por desarrollo de efectos secundarios o con interrupción precoz en un 30% de los mismos(26). Además, quedan numerosas dudas por resolver en el tratamiento antiviral, tales como la búsqueda de factores predictivos de respuesta, la problemática del rechazo inducido por el tratamiento y variaciones de respuesta en relación con la inmunosupresión. Se desconoce si existen diferencias en la respuesta al tratamiento entre los diferentes grupos de pacientes trasplantados por VHC frente a VHC+alcohol.

1.2- Virus de la hepatitis C:

1.2.1- Características virológicas:

El virus de la hepatitis C fue descubierto en 1988 por un grupo de investigadores de Chiron Corporation (Emeryville, California)(27). El VHC pertenece a la familia Flaviviridae, que incluye patógenos que afectan a humanos y animales(28). La familia Flaviviridae está compuesta, al menos, por 3 géneros diferentes; los pestivirus, entre los que se encuentra el virus de la diarrea bovina, los flavivirus, principales causantes de enfermedades virales

transmitidas por artrópodos (como el dengue o la fiebre amarilla) y, finalmente, los hepacivirus, cuyo único miembro es el virus de la hepatitis C(29).

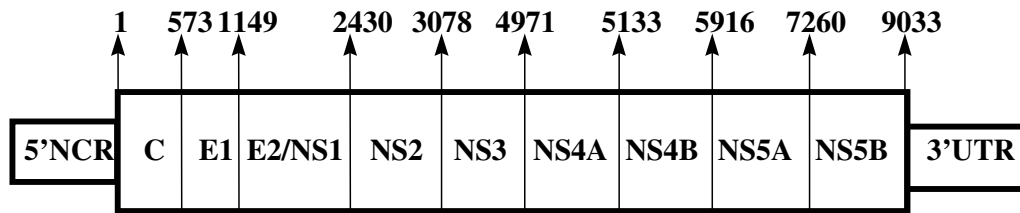


Figura 1 . Esquema de la estructura genómica del Virus de la hepatitis C

El VHC es un virus cuyo genoma está compuesto por una única cadena ARN de polaridad positiva que contiene 9.600 nucleótidos. Este genoma codifica una poliproteína de unos 3.000 aminoácidos sobre la que actúan las proteasas (virales y del huésped) para dar como resultado a 10 proteínas diferentes que se dividen en dos grupos: proteínas estructurales (proteínas de la nucleocápside y dos glicoproteínas de membrana) y proteínas no estructurales, con actividad enzimática entre las que se encuentra la polimerasa implicada en la replicación viral(30). El VHC es un virus de pequeño tamaño. A pesar de que su estructura no se conoce totalmente, algunos estudios han mostrado que la partícula viral tiene un tamaño de unos 30-60 nm de diámetro(31, 32).

Las **regiones no codificantes del virus** se denominan 5'UTR y 3'UTR. La región 5'UTR es una secuencia larga al principio del genoma (5'), que posee la porción más conservada (utilizada, por tanto, para genotipado y como marcador de PCR). Forma estructuras secundarias muy complejas, es un sitio de iniciación de la traducción CAP-independiente, llamado sitio de entrada interno al ribosoma (IRES), capaz de iniciar la traducción con la maquinaria

celular(33). La región 3'UTR consta de la región 3' final, una región poliU, y una región altamente conservada de 98 nucleótidos (cola 3'X)(34). Tiene funciones importantes en la replicación viral.

Las proteínas estructurales son el core y las proteínas de la envuelta. La proteína del core se localiza en el extremo amino terminal, es altamente básica, y formaría la cápside. Las glicoproteínas de envuelta son E1 y E2. Las variaciones de ambas, causadas por mutación aleatoria y selección de variantes de escape al sistema inmune han sido muy estudiadas para el posible desarrollo de vacunas. E1 podría dificultar la obstrucción de la respuesta inmune innata(35). E2 contiene una secuencia idéntica a los sitios de fosforilación de la proteína quinasa inducible por interferón (IFN) o PKR, y al factor de iniciación de traducción eIF2 (diana de la PKR)(36).

La proteína E2 contiene dos regiones hipervariables (HVR-1 y HVR-2), siendo la primera la región más variable del genoma(37). Se cree que la selección de mutantes de esta región implica el escape viral a los anticuerpos neutralizantes. HVR-2 se compone de 7 aminoácidos, todos ellos variables. No se conoce su función, pero contiene un presunto sitio de glicosidación(38). El polipéptido p7 es una proteína intrínseca de membrana de 63 aminoácidos, que expone sus extremos N-terminal y C-terminal en el lumen del retículo endoplasmático (RE), y que parece tener actividad de péptido señal interno(39).

Las **proteínas no estructurales** se denominan NS2, NS3, NS4 y NS5b e incluyen la helicasa, la proteasa y polimerasa virales. La proteína NS2 es una proteína transmembrana, con el extremo carboxi-terminal translocado en el lumen del RE y el amino-terminal en citosol(40). Su función biológica concreta

es desconocida. La proteína NS3 tiene un peso molecular de unos 70 Kd, y diversas funciones bioquímicas, las principales de las cuales son la serín-proteasa y la helicasa(41). La **serín-proteasa NS3** se encarga del procesamiento proteolítico de la poliproteína vírica(42). Media la proteólisis de NS3/NS4a, NS4a/NS4b, NS4b/NS5a, y de NS5a/NS5b. NS3 posee motivos característicos de actividades de helicasa de ARN, fundamentales para la replicación del virus(43). Es una buena diana para terapia antivírica. La **región NS4** contiene dos proteínas: NS4a y NS4b, liberadas por la serin-proteasa NS3 en cis en NS3/NS4a y en trans en NS4a/NS4b y NS4b/NS5(44). **NS4a** interviene en el anclaje del complejo de replicación y como cofactor de NS3. **NS4b** parece que interviene en el complejo de replicación(45). La **región NS5** contiene dos proteínas: NS5a y NS5b. NS5a se libera por acción de NS3 y NS4a y su función aún es poco conocida. Tiene una zona conocida como **Región Determinante de la Sensibilidad al Interferón (ISDR-V3)**, donde el número de mutaciones podrían determinar la sensibilidad al tratamiento(46). No obstante existe controversia entre estudios japoneses, europeos y norteamericanos. El mecanismo celular implicado puede ser una interacción directa de NS5a con la proteína quinasa inducida por interferón (PKR). **NS5b**, también se libera por acción de NS3 y NS4a. Posee una secuencia muy conservada en virus de ARN: **la ARN polimerasa-ARN dependiente (RdRp)**, responsable de la creación del intermediario de ARN de cadena simple y negativa(47). La falta de un sistema de corrección de errores de replicación, provoca que la estructura genética de este virus se componga de cuasiespecies. Esta es una de las posibles causas de evasión del sistema inmune, mediante la emergencia de mutantes de escape(48)

1.2.2- Genotipos y cuasiespecies:

Una de las características más importantes y con mayores implicaciones en la patogenia de la hepatitis C es la gran heterogeneidad genética del VHC(49, 50). Esta complejidad genómica es el resultado de la acumulación de mutaciones durante la replicación viral. Como otros virus ARN, el VHC no cuenta con enzimas responsables de corregir los posibles errores que se producen durante la replicación, lo que se traduce en una alta tasa de mutaciones. Algunos estudios han estimado que esta tasa se sitúa en 10^3 - 10^4 sustituciones de base por «lugar genómico» por año(51, 52). Esta heterogeneidad genética del VHC se ha descrito bajo dos conceptos: los genotipos y las cuasiespecies(31). El genotipo hace referencia a la heterogeneidad genética existente entre los diferentes aislados de VHC en áreas geográficas diversas y refleja la acumulación de mutaciones durante un largo período de la evolución de estos virus. En cambio, las cuasiespecies son la traducción de la heterogeneidad genética en un determinado individuo.

Los análisis genéticos del VHC han demostrado la existencia de al menos 6 genotipos diferentes. Las diferencias entre éstos pueden llegar al 35% de la secuencia nucleotídica. La mayoría de los aislados se puede incluir dentro de los principales genotipos, que se designan con números arábigos (1, 2, 3, 4, 5 y 6). A su vez, dentro de cada genotipo existen subgrupos con pequeñas diferencias entre sí, conocidos como subtipos, a los que se les asigna una letra (a, b, c, etc.). Los diferentes genotipos pueden aparecer en cualquier parte del mundo, pero existen diferencias en cuanto a la distribución geográfica(31, 53, 54). Por ejemplo, los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 2c y 3a constituyen el 90% de todas las infecciones por el VHC en toda América, Europa, China, antigua

Unión Soviética, Japón, Australia y Nueva Zelanda. Los genotipos 1a y 1b son los causantes del 40% de todas las infecciones por el VHC en los EE.UU. El genotipo 1b es especialmente prevalente en el sur y este de Europa y también en China y Japón. El genotipo 3 es altamente prevalente en zonas de Nepal, Bangladesh, India y Pakistán. En Egipto existe una alta prevalencia del genotipo 4a y tanto éste como otros subtipos del genotipo 4 se pueden encontrar más frecuentemente en África central. En Sudáfrica, el genotipo 5 es el causante de alrededor del 50% de las infecciones por el VHC. Por último, el genotipo 6 se encuentra especialmente en el sudeste asiático. A pesar de las variaciones geográficas, es importante remarcar que, además, existen diferencias dentro de una misma área según los diferentes grupos de población. Así, en los países occidentales destaca la mayor prevalencia del genotipo 3a entre los jóvenes, especialmente entre aquellos que son usuarios de drogas por vía parenteral (11).

1.2.3-Epidemiología:

La prevalencia mundial de la infección por el VHC es aproximadamente 1-2%, sin embargo tiene una amplia variabilidad geográfica como se refleja en la figura 2(55, 56). En España, la prevalencia en individuos sanos es aproximadamente del 1%(57, 58).

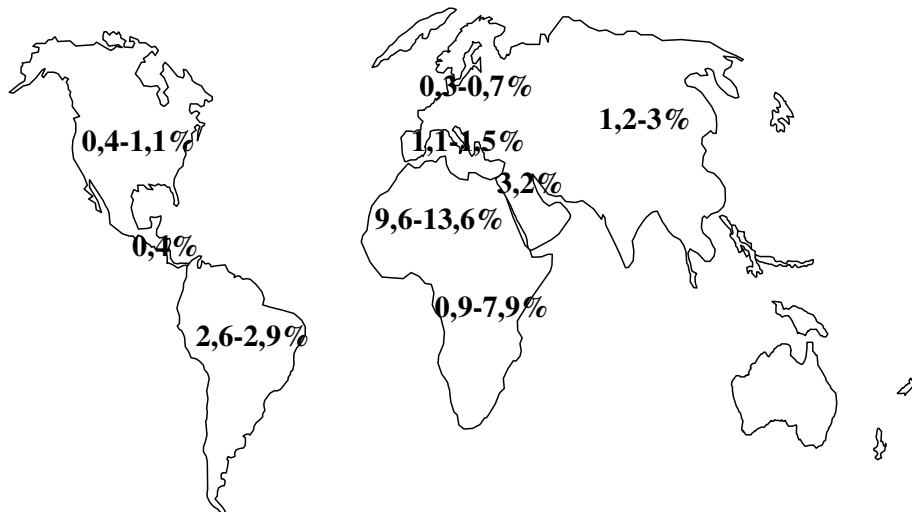


Figura 2. Distribución Geográfica Mundial de la prevalencia de la hepatitis C.

1.2.4-Modo de transmisión:

-Parenteral:

La exposición percutánea directa a través de la sangre y hemoderivados, trasplante de órganos o uso de jeringuillas compartidas entre los adictos a drogas, constituye la vía de transmisión más eficaz del VHC. Hasta disponer del primer test serológico para el VHC, la principal causa de hepatitis post-transfusional era el VHC(59). Con la generalización del uso del test serológico para el VHC en 1990, el riesgo de hepatitis transfusional disminuyó de forma llamativa(60). El contagio por vía parenteral es el responsable de la alta prevalencia de infección por VHC en drogadictos, hemofílicos o pacientes en programas de hemodiálisis(61). En el trasplante de órganos, el riesgo de transmisión de infección VHC de un donante anti-VHC positivo y ARN-VHC sérico positivo a un receptor sin infección es del 100%. La tasa se reduce al 50% si el donante es ARN-VHC negativo(62). Los profesionales sanitarios también tienen un riesgo superior de infección en relación con pinchazo, cortes o inoculaciones accidentales(63, 64). Las exploraciones médicas y dentales

antes del uso de materiales no desechables también ha constituido un mecanismo de transmisión relevante(65).

-No parenteral:

Hasta en un 40% de los pacientes con hepatitis C no existe evidencia de contagio parenteral. Aunque posiblemente, bastantes de estos casos se deban a inoculaciones parenterales inadvertidas, estos datos sugieren la posible existencia de mecanismos de contagio distintos de la inoculación parenteral. El contagio por vía sexual parece existir aunque con un riesgo mucho menor que otros virus como el VHB o el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)(66). El riesgo varía según el tipo de relación sexual siendo más baja en parejas monógamas (0-0,06 por año) que en personas con múltiples parejas o conductas de riesgo para la adquisición de enfermedades de transmisión sexual (0,4-1,8% por año). Este riesgo aumenta en el caso de la infección por VIH. La transmisión vertical existe pero de forma infrecuente, y sobre todo, en mujeres con títulos muy altos de ARN del VHC en suero(67). Algunos trabajos han demostrado una mayor prevalencia de infección en los contactos domiciliarios sin que otros lo hayan corroborado.

1.2.5-Historia natural y factores asociados con progresión de la fibrosis:

El periodo de incubación de la hepatitis C oscila entre las 2 y las 26 semanas, siendo en la mayoría de los casos entre 6 y 12 semanas. Habitualmente, la infección aguda por el VHC es habitualmente asintomática y por tanto difícil de reconocer. En general, se acepta que sólo alrededor de un 15-20% de pacientes resuelven la infección durante la fase aguda mientras que en el 80-85% restante, la infección se hace crónica y la viremia persiste(2, 68).

Una vez se establece la infección, ocasiona en la mayoría de los pacientes una lesión hepática con diferentes grados de fibrosis y de actividad inflamatoria y mientras que la actividad inflamatoria que causa en el hígado tiene un carácter fluctuante, el estadio de fibrosis parece ser progresivo y en ocasiones irreversible.

Tanto la evolución como el espectro clínico son muy variables y mientras que algunos evolucionan a cirrosis y/o hepatocarcinoma otros no desarrollan complicaciones(69, 70).

Hasta la fecha los estudios sobre la historia natural son muy heterogéneos en cuanto a la población estudiada y el diseño, sin existir el diseño ideal (aquel que incluyese pacientes con momento de infección conocido y seguimiento a largo plazo sin tratamiento). En uno de los estudios con mayor número de pacientes realizado por Poynard y cols, que incluyó un total de 2235 pacientes con hepatitis C crónica, la mediana de progresión calculada fue de 0,133 unidades de METAVIR/año, estimándose una progresión a la cirrosis en unos 30 años(4). Sin embargo, este concepto no está aceptado en la actualidad y se considera que la progresión sigue una distribución asimétrica diferenciándose al menos tres patrones de progresión: rápida, intermedia y lenta y a su vez, una progresión más lenta en los estadios iniciales de la fibrosis y más rápida en los estadios más avanzados(71).

Diversos estudios epidemiológicos transversales y longitudinales han permitido definir ciertos factores clínicos asociados con la velocidad de desarrollo de la fibrosis en la hepatitis C. Entre estos factores existen algunos dependientes del virus, otros dependientes del huésped y otros dependientes del ambiente.

Entre los factores dependientes del virus varios estudios sugirieron una asociación entre mayor progresión histológica y cargas virales elevadas o genotipo. Actualmente estas dos asociaciones parecen estar descartadas. Así, existen pacientes con transaminasas normales y poca lesión histológica pero con cargas virales muy altas(72) y por el contrario, pacientes con hepatopatía avanzada y viremia prácticamente indetectable. Con respecto al genotipo, algunos trabajos sugirieron una mayor agresividad por parte del genotipo 1(20). Estudios posteriores no han confirmado esta asociación. Probablemente los pacientes infectados por el genotipo 1 tengan una duración de la enfermedad más larga, que contribuya a esta mayor lesión hepática(73). Algunos estudios han sugerido que la alta capacidad mutagénica en forma de cuasiespecies y semiespecies, que permite escapar al sistema inmunitario se relacione con una mayor agresividad hepática ya que pacientes que resuelven la infección tienen menor número de cuasiespecies que los que no la resuelven(74). Pese a estos resultados se necesitan más estudios para llegar a explicar la variabilidad en la historia natural de la hepatitis C.

Los factores relacionados con el huésped, tales como la edad en el momento de la infección y el sexo varón son dos factores con alta capacidad determinante de la historia natural de la hepatitis C. Así, la infección en edades tardías se relaciona con una evolución más agresiva de la hepatopatía(75, 76) mientras que la infección en edades tempranas se asocia con mejor evolución(77, 78)

Otros factores como el índice de masa corporal (IMC)(79), el consumo de alcohol (a continuación más detallado) y el estado de inmunosupresión también han sido relacionados con la progresión de la enfermedad hepática.

Los pacientes inmunodeprimidos con infección VIH tienen una progresión acelerada de la enfermedad hepática(80). De hecho actualmente, con la terapia TARGA (tratamiento anti-retroviral de gran actividad), la infección VIH está aceptablemente controlada y, sin embargo, los enfermos mueren por la enfermedad hepática asociada al VHC, pues un porcentaje elevado (30%) está co-infectado. Los pacientes trasplantados requieren una terapia inmunosupresora habitualmente de por vida. Este hecho también se asocia con una progresión más acelerada de la hepatitis aunque otros factores, tales como la edad del donante, la esteatosis del donante, el sexo y la viremia tras el trasplante contribuyen igualmente con la progresión más acelerada(14).

Por último, factores reconocidos tras la valoración de biopsia hepática, tales como la esteatosis, la sobrecarga férrica y la misma actividad necroinflamatoria y la fibrosis se han relacionado con una mayor progresión de la enfermedad(79, 81) (11, 12).

1.2.6-Diagnóstico:

El diagnóstico virológico de la infección activa por el VHC se basa en la combinación de la determinación por enzimoimmunoanálisis (EIA) de anticuerpos específicos (anti-VHC) y técnicas para la determinación cualitativa o cuantitativa de marcadores de replicación viral. Los anti-VHC indican exposición al virus, pero no confirman una infección activa, ya que suelen persistir indefinidamente tras su resolución espontánea o terapéutica. En cambio, la detección de marcadores de replicación viral confirma la infección activa, por lo que resultan esenciales para el diagnóstico de la infección aguda o crónica y para el control de la respuesta al tratamiento antiviral. Los dos

marcadores de replicación viral habitualmente empleados en la práctica clínica son la presencia de ARN viral y antígeno core en sangre periférica.

Tabla 1: Técnicas diagnósticas disponibles de la infección por el VHC

Marcadores	Técnicas
Anti-VHC	Enzimoimmunoanálisis
Antígeno del core	Immunoblot Enzimoimmunoanálisis Inmunohistoquímica
ARN-VHC	Hibridación <i>in situ</i> Cualitativa: PCR TMA Cuantitativa: bDNA PCR competitiva TMA competitiva PCR en tiempo real
Genotipos y subtipos	Biología molecular: Secuenciación Hibridación en reverso RFLP Serología: Competición enzimática Inmunoanálisis

ARN: ácido ribonucleico, bDNA: branched DNA PCR: reacción en cadena de la polimerasa, TMA: amplificación isotérmica mediada por transcripción, VHC: virus de la hepatitis C

Cinética de los marcadores de replicación del VHC:

La presencia de ARN viral circulante puede detectarse dentro de las primeras 2 semanas tras la exposición y su nivel aumenta hasta alcanzar un

máximo antes de la aparición de los signos biológicos de hepatitis aguda. Luego desaparece rápidamente en los casos que resuelven la infección espontáneamente (15-30% de casos) o desciende hasta estabilizarse en los que desarrollan infección persistente. No es infrecuente que, durante la fase aguda de la hepatitis, el ARN sea indetectable durante semanas para reaparecer posteriormente y establecer infección persistente. Durante la infección crónica, los valores de ARN son muy estables(82) y no guardan relación con la gravedad de la lesión hepática(83). La presencia de antígeno del core (cápside) del VHC en sangre, marcador fiable (aunque mucho menos sensible) de replicación viral, aparece 1-2 días después que el ARN tras la infección y sus variaciones suelen ser paralelas a las del ARN durante la infección aguda y crónica(84, 85).

Técnicas de detección del ARN del VHC circulante:

La detección del ARN o su señal requiere el uso de técnicas moleculares para su amplificación por el bajo nivel de virus circulante (82, 86, 87). Las técnicas de amplificación de diana consisten en la síntesis de numerosas copias (amplicones) del genoma viral mediante una reacción enzimática cíclica. Esta puede ser de dos tipos: la reacción en cadena de polimerasa (PCR), en la que, tras la retrotranscripción del ARN en ADN, los amplicones generados son ADN de doble cadena; y la amplificación isotérmica mediada por transcripción (TMA), en la que las copias del genoma son moléculas de ARN de cadena simple. En ambos casos, la identificación del producto amplificado se basa en su hibridación a oligonucleótidos sintéticos fijados a una fase sólida, seguida de

la detección de los híbridos mediante una reacción enzimática sobre un sustrato colorimétrico o luminiscente.

a) Técnicas de amplificación de diana por PCR: Pueden ser cualitativas o cuantitativas. La mayoría de estas últimas se basan en la coamplificación por PCR "competitiva" del ARN viral con cantidades conocidas de un estándar sintético en el mismo tubo. Las cantidades relativas de amplicones de ARN viral y estándar sintético son cuantificadas al final de la reacción y los resultados extrapolados a partir de una curva estándar generada en paralelo. Más recientemente, se han desarrollado técnicas de PCR "en tiempo real" basadas en la detección de los amplicones durante la fase exponencial de la reacción de PCR en lugar de al final de ésta. Estas técnicas, que emplean sondas marcadas con fluorocromos cuya emisión puede detectarse al inicio de la fase exponencial, son más sensibles, tienen menor riesgo de contaminación por arrastre y, sobre todo, un rango dinámico de cuantificación (rango de niveles de ARN de la muestra original en el que la cuantificación es lineal) mucho más amplio, lo que las hace especialmente útiles para el control del tratamiento antiviral.

b) Técnicas de amplificación de señal: se basan en la hibridación del ARN viral sobre oligonucleótidos de captura fijados a una fase sólida, seguida de la fijación de sondas de "ADN ramificado" (bADN) que, a su vez, capturan múltiples oligonucleótidos marcados con una enzima que actúa sobre un sustrato luminiscente. Al igual que con las técnicas de PCR, la cuantificación se realiza por comparación con una curva estándar generada simultáneamente.

Técnicas de detección de antígeno core del VHC circulante:

La determinación del antígeno core, producto de los primeros 191 aminoácidos de la poliproteína codificada por el genoma viral y que se polimeriza para formar junto al ARN la nucleocápside viral, requiere la disgregación de los inmunocomplejos circulantes y su captura y detección por EIA mediante anticuerpos monoclonales.(88)

Métodos disponibles para detectar y cuantificar ARN de VHC:

a) Ensayos cualitativos: La detección cualitativa del ARN viral mediante técnicas de amplificación de diana (PCR o TMA) continúa siendo útil, ya que los métodos disponibles son más sensibles que la mayoría de técnicas cuantitativas. Hay dos técnicas comerciales para la detección cualitativa del ARN viral basadas en PCR y TMA. La especificidad de ambas es cercana al 99%.

b) Ensayos cuantitativos: La OMS ha establecido un patrón de referencia para la estandarización de los resultados obtenidos mediante diferentes técnicas(89). En la actualidad, los resultados de todos los métodos se calculan en unidades internacionales por mililitro (U/l).

La cuantificación de ARN puede hacerse tanto en suero como en plasma, siempre que éste no contenga heparina. Una vez obtenida, la muestra de sangre debe centrifugarse y el suero o plasma separado del coágulo o los hematíes en un plazo no superior a 3 h y guardarse congelado a -20 °C (-80 °C para almacenamiento prolongado). Las muestras para cuantificación no deben someterse a nuevos ciclos de congelación y descongelación. Es imprescindible la estricta observancia de estas normas para la correcta interpretación de los resultados.

Los límites inferiores de detección de las diversas técnicas oscilan entre 30 y 615 U/ml, mientras que el límite superior varía entre 200.000 y 7.700.000 U/ml. Se consideran sensibles las capaces de detectar ≤ 50 U/ml. Cuando el valor de ARN en la muestra supera el límite superior del rango dinámico, ésta debe probarse de nuevo diluida al 1:100 para su precisa cuantificación. Uno de los métodos más ampliamente utilizados para cuantificar el ARN de VHC tiene un rango dinámico cuyo límite superior no alcanza la mediana de carga viral de los pacientes con infección crónica. Con esta técnica, todas las muestras basales deben probarse directamente diluidas al 1:100(90). La especificidad de las técnicas es del 98-99% y es independiente del genotipo de VHC. Sin embargo, con cualquiera de ellas no deben tenerse en cuenta variaciones inferiores a 0,5 logaritmos, ya que pueden corresponder a la variabilidad intrínseca del método. Variaciones en las condiciones de obtención y almacenamiento de las muestras y en la experiencia con el uso de las distintas técnicas explican los amplios coeficientes de variación obtenidos con los métodos cuantitativos en evaluaciones multicéntricas de paneles estandarizados.

Ensayos para detección y cuantificación de antígeno core de VHC:

El antígeno core puede detectarse y cuantificarse con un EIA comercial (Track-C, Ortho Clinical Diagnostics, Raritan, NJ). El valor de antígeno (pg/ml) se correlaciona bien con el de ARN circulante, estimándose que 1 pg de antígeno equivale a un promedio de 8.000 U de ARN, aunque esta relación es muy variable entre pacientes(91). La técnica es incapaz de detectar antígeno en muestras con valores de ARN inferiores a 20.000 U/ml, lo que limita su

utilidad para el control de la respuesta al tratamiento o para el diagnóstico cuando el grado de replicación es bajo. Su principal ventaja es su simplicidad, por lo que es útil cuando no se dispone de infraestructura adecuada para determinar ARN.

Métodos serológicos:

Las pruebas serológicas que detectan anticuerpos frente al VHC como método diagnóstico de la infección por VHC utilizan antígenos, bien recombinantes o sintéticos, derivados de las diversas regiones del genoma viral. La elección de los antígenos ha ido mejorando con el tiempo, consiguiéndose mejorar la sensibilidad y especificidad de estas pruebas. En los tests de primera generación se utilizaba la técnica de ELISA que incluía el antígeno c100-3(92) y, codificado por la región NS4 del genoma viral y una prueba confirmatoria (RIBA-1)(93). Estos tests no se positivizaban hasta pasadas varias semanas o incluso meses desde el contagio con escasa sensibilidad y especificidad. Los tests de segunda generación (ELISA II) detectan anticuerpos frente a un antígeno híbrido recombinante que incluye proteínas estructurales, sobre todo la c-22-3 (de la región del core) y no estructurales como la c-200, combinación de los productos de las regiones NS3 (c33) y NS4 (c100)(94) o la proteína correspondiente a la región NS5(95). En los pacientes de alto riesgo, una prueba ELISA II positiva es prácticamente sinónima de infección. Por el contrario, en sujetos de bajo riesgo, los resultados positivos de ELISA II deben confirmarse con pruebas de confirmación que incluye la prueba confirmatoria RIBA-2 que incluye 4 antígenos virales (c22-3, c33c, c100-3 y 5-1-1) existiendo alta correlación entre la positividad de dos o

más bandas y la viremia. Por último, los métodos ELISA de tercera generación (ELISA 3) incorporan péptidos sintéticos de la nucleocápside (c22c) y de la región NS4 (c100-3) y un antígeno de la región NS5(96). La introducción de estos tests tan sensibles en los bancos de sangre han llevado a la práctica eliminación de la hepatitis C post-transfusional. La prueba de confirmación RIBA-3 parece ser más específica que la RIBA-2, con menos resultados indeterminados.

Determinación de los genotipos:

a) Métodos serológicos: Se puede realizar por métodos serológicos que consisten en una técnica de inmunoensayo que detecta anticuerpos frente a los serotipos del VHC.

b) Métodos de biología molecular: Puede detectarse por técnicas rápidas de PCR. La más usada en la práctica clínica consiste en el análisis de la hibridación en reverso mediante sondas específicas de cada genotipo. El patrón oro consiste en la secuenciación directa de las regiones NS5B o la E1 seguida de la alineación de la secuencia de referencia y análisis filogenético.

1.2.7-Anatomía patológica:

La infección aguda C produce una **hepatitis aguda** cuyos rasgos más principales son(97):

1-Daño hepatocitario en forma de balonización de los hepatocitos, con citoplasma pálido y granular y degeneración acidófila (cuerpos apoptóticos o de Councilman).

2-Infiltración acinar por células inflamatorias, fundamentalmente linfocitos, células plasmáticas y células de Kuffer

3- Infiltración inflamatoria de los espacios porta de menor importancia que la lobulillar, principalmente linfoplasmocitaria, aunque frecuentemente se observan también neutrófilos, eosinófilos y macrófagos. El infiltrado borra el límite del espacio porta, asemejando en ocasiones la necrosis en sacabocados de la hepatitis crónica.

La **hepatitis crónica C** se define como “una enfermedad inflamatoria del hígado” causada por el VHC, de duración igual o superior a seis meses, con la potencialidad de progresar a cirrosis o de asociarse con cirrosis. Los rasgos anatomopatológicos habitualmente presentes en la hepatitis crónica son(97):

1. Infiltrado inflamatorio compuesto principalmente por linfocitos y células plasmáticas. Frecuentemente los espacios porta están ensanchados por el proceso inflamatorio y pueden extenderse desde ellos cortas expansiones fibrosas. Los conductos biliares interlobulillares pueden presentar tumefacción de parte de la pared, vacuolización del epitelio e infiltración linfocitaria. Sin embargo, la infección por VHC no se asocia a ductopenia significativa(98).

2. En las formas más activas de hepatitis crónica, el infiltrado inflamatorio rebasa el límite de los espacios porta y existe necrosis hepatocelular, fenómeno denominado necrosis en sacabocados (piecemeal necrosis).

Hasta hace relativamente poco tiempo, las hepatitis crónicas se clasificaban en 3 categorías: lobulillar, persistente y activa, cuyos rasgos definitorios eran la ausencia de infiltrado inflamatorio en los espacios porta, la

localización exclusiva del infiltrado inflamatorio en los espacios porta y la existencia de necrosis en sacabocados, respectivamente. Sin embargo, varios autores abogaron hace unos años por la desaparición de esta clasificación por considerar que las tres formas eran parte, en realidad, de un proceso dinámico (99-103).

En 1981, un grupo de investigadores, encabezados por Knodell, formuló un índice de actividad histológica, conocido también como Índice de Knodell(104), que asigna una puntuación numérica proporcional a la intensidad de la alteración a cada uno de los principales rasgos anatomopatológicos de la hepatitis crónica: necrosis periportal, degeneración intralobulillar y necrosis focal, infiltración portal y fibrosis (tabla 1). Esta clasificación ha sido muy útil, por permitir el uso de un lenguaje común y homogéneo por parte de la mayoría de los investigadores en esta área. Su principal limitación es que se trata de un sistema numérico, limitación que ha motivado la aparición de otros sistemas que, en ocasiones, han llevado a problemas a la hora de comparar los estudios.

La lesión final a la que evoluciona la hepatitis crónica C es la cirrosis. Ésta constituye un tipo difuso de fibrosis portal del hígado, asociada a nódulos regenerativos parenquimatosos y a una alteración en la circulación intrahepática.

Tabla 2: Índice de Knodell(104):

	Necrosis periportal +/- necrosis en puentes	Degeneración lobulillar y necrosis focal	Inflamación portal	Fibrosis
0	No	No	No	No
1	Necrosis en sacabocados ligera	Ligera (< ¹ / ₃) ^c	Ligera ^f	Expansión portal fibrosa
3	Necrosis en sacabocados moderada ^a	Moderada (¹ / ₃ - ² / ₃) ^d	Moderada ^g	Fibrosis en puentes
4	Necrosis en sacabocados marcada ^b	Marcada (> ² / ₃) ^e	Marcada ^h	Cirrosis
5	Necrosis en sacabocados moderada ^a y en puentes			
6	Necrosis en sacabocados marcada ^b y en puentes			
10	Necrosis multilobulillar			

^aDe menos del 50% de la circunferencia de la mayoría de los espacios porta.

^bDe más del 50% de la circunferencia de la mayoría de los espacios porta.

^cCuerpos acidófilos, balonización y/o focos aislados de necrosis hepatocelular en menos de ¹/₃ de los lóbulos o nódulos.

^dIdem en ¹/₃-²/₃ de los lóbulos o nódulos.

^eIdem en más de ²/₃ de los lóbulos o nódulos.

^fAlgunas células inflamatorias en menos de ¹/₃ de los espacios porta.

^gAumento de células inflamatorias en ¹/₃-²/₃ de los espacios porta.

^hInfiltrado inflamatorio denso en más de ²/₃ de los espacios porta.

1.3- Virus de la hepatitis C y alcohol:

Aproximadamente, un tercio de los pacientes con enfermedad hepática alcohólica están infectados por el VHC(105, 106). En general, el 20-30% de los pacientes con hepatitis crónica C progresarán a cirrosis y/o hepatocarcinoma en 20-40 años. Diversos estudios han sugerido que el consumo de alcohol asociado a la infección crónica por el VHC es una variable asociada a mayor progresión de la fibrosis y que condiciona una peor evolución en estos pacientes. El grado de consumo de alcohol a partir del cual se considera de riesgo para la hepatitis C es un tema de gran controversia. La mayoría consideran un consumo de alcohol importante de al menos 20-40 g/día durante al menos 5 años para las mujeres y entre 30-60 g/día para los hombres. En el estudio sobre historia natural de la hepatitis C realizado por Poynard y cols., el límite de consumo de alcohol asociado a mayor progresión fue un consumo > a 50g/día(4). Los motivos por los cuales el alcohol condiciona una progresión en este grupo de pacientes no están del todo dilucidados. Probablemente la sinergia entre las dos agresiones ya es un hecho más que suficiente.

Entre los mecanismos que intentan explicar la interacción entre el virus C y el alcohol destacan:

a) Efecto del alcohol sobre la viremia: Diversos estudios han encontrado una correlación entre los niveles de ARN del VHC y el grado de consumo de alcohol(22): a mayor consumo de alcohol mayores niveles de viremia. Cromie y cols y Sata y cols observaron una disminución de la viremia tras la abstinencia(21, 107). Sin embargo, otros trabajos han encontrado resultados contradictorios. Khan y cols. compararon la viremia en pacientes con consumo

de alcohol superior a 80g/día frente a otros con consumo inferior a 80g/día y Anand y cols compararon también 50 pacientes con consumo mayor de 80g/día frente a otros abstinentes. En ninguno de los dos trabajos encontraron diferencias en la viremia(108, 109). Las diferencias entre estos trabajos son poco explicables. Errores en el interrogatorio sobre el consumo de alcohol pudiesen explicarlo.

b) Efecto del alcohol sobre la respuesta inmunitaria: El consumo de alcohol afecta el sistema inmune, condicionando una disfunción de los linfocitos T(110). En el trabajo realizado por Geissler y cols. que comparó la inmunidad celular y humoral contra la proteína de la cápside y contra la proteína NS5 en ratones, encontraron que en los pacientes con consumo de alcohol, se inhibían las células T helper, la actividad citotóxica mediada por linfocitos y se reducía la secreción de citoquinas (Interferon γ e IL-2)(111). Se han descrito resultados equiparables con otro tipo de virus. Estos datos probablemente traducen la existencia de una inmunodepresión transitoria, en el contexto de la ingesta alcohólica, la cual favorecería una mayor replicación viral tanto en el VHC como en el VIH. Existen situaciones similares que apoyan esta teoría. Así, la aparición de hepatitis colestásica fibrosante descrita en pacientes trasplantados por VHC o VHB por efecto citopático directo en el contexto de inmunodepresión inducida por los inmunosupresores podría ser equiparable al paciente inmunocompetente consumidor de alcohol.

c) Efecto del alcohol sobre la apoptosis: En el trabajo realizado por Pianko y cols., se analizó el efecto de la apoptosis sobre los hepatocitos en enfermos infectados por VHC. La apoptosis estaba significativamente más

aumentada en los enfermos con un consumo de alcohol > de 30g/día frente a aquellos con un consumo inferior a 10g/día(112).

d) Efecto sobre las enzimas hepáticas: diversos estudios han encontrado un aumento de la alanino amino transferasa (ALT) en los pacientes VHC con consumo > de 30g/día en relación con aquellos con un consumo menor. De la misma forma, la abstinencia se sigue de una disminución de estos niveles.

e) Efecto del alcohol sobre la lesión histológica: En cuanto a la progresión histológica, diversos estudios han relacionado una mayor actividad histológica y una mayor fibrosis en relación con el consumo de alcohol, sobre todo en presencia de esteatosis(113, 114).

f) Efecto del alcohol sobre la progresión de la hepatitis C hacia la cirrosis: Es bien conocido que la evolución hacia la cirrosis en los pacientes depende de varios factores. De los estudios más relevantes de historia natural, los factores de riesgo independientes de evolución a cirrosis fueron: la edad en el momento de la infección > de 40 años, el sexo masculino y un consumo de alcohol > de 50g/día(4). Otros estudios con menos número de pacientes han llegado a la misma conclusión(115, 116).

g) Efecto del alcohol sobre el desarrollo de carcinoma hepatocelular: los pacientes con hepatitis crónica C y consumo de alcohol tienen un riesgo mayor de desarrollar carcinoma hepatocelular en un plazo más corto de tiempo. De la misma forma, el grado de consumo de alcohol en pacientes VHC positivos se correlaciona con una mayor aparición de carcinoma hepatocelular(117, 118).

1.4- Trasplante hepático en pacientes con cirrosis por VHC:

La cirrosis secundaria a la infección por VHC constituye la primera causa de trasplante hepático en adultos y en el mundo occidental(119). Además, se prevee que la proporción de pacientes afectados remitidos para evaluación pre-trasplante hepático por complicaciones derivadas de la infección crónica tales como insuficiencia hepática, hipertensión porta y carcinoma hepatocelular siga aumentando(120). La recurrencia de la infección o viremia es universal y representa la principal causa de morbi-mortalidad en los centros de trasplante. Tras el trasplante, los niveles de viremia son mayores(121), la progresión de fibrosis es más rápida que en el paciente inmunocompetente(14), el desarrollo de una nueva cirrosis en el injerto aparece en un 20-30% de los pacientes tras 5 años de seguimiento y la probabilidad de desarrollar una descompensación de la cirrosis es del 65% a los 3 años condicionando una mortalidad en aproximadamente el 80% de los pacientes en 2 años(122). Todo ello, conlleva una menor supervivencia tanto del paciente como del injerto en relación a otras indicaciones de trasplante(119, 123).

1.4.1-Recidiva de la infección VHC post-trasplante:

En los pacientes con infección por VHC pre-trasplante, la infección viral es universal (>95%). Aunque se ha demostrado la presencia y replicación de VHC en localizaciones extrahepáticas, no hay que recurrir a este mecanismo para explicar la recidiva de la infección pues la mayoría de los pacientes son virémicos en el momento del trasplante(124), por lo que es lógico que las partículas circulantes sean las que infectan el nuevo órgano. En el estudio de Feray y cols. se demostró con claridad mediante técnicas de secuenciación de

la región hipervariable E2/NS1 del genoma del VHC, que la recidiva del VHC se debe a la misma cepa de virus que originó la cirrosis antes del trasplante(125).

1.4.2-Diagnóstico de la infección VHC post-trasplante:

Hay que diferenciar entre el diagnóstico de infección VHC recurrente y hepatitis C recurrente. El primero hace referencia a la re-infección viral tras el trasplante mientras que el segundo se refiere a la lesión histológica en el injerto provocada por dicha re-infección. El diagnóstico de la infección se basa en métodos virológicos ya que los métodos serológicos son poco sensibles en los pacientes inmunodeprimidos. En este sentido, la positividad del ARN-VHC sérico mediante la técnica de PCR confirma la recidiva de la infección por VHC. A nivel histológico, la reinfección ocurre en los primeros días post-trasplante pero en esta primera fase no es evidente ni a nivel clínico ni analítico. La hepatitis aguda aparece entre el 1º y 3º mes post-TH y se suele acompañar de un aumento de la viremia y del antígeno del core y de un aumento de los niveles séricos de transaminasas y ocasionalmente de bilirrubina. Histológicamente se caracteriza por infiltrado inflamatorio predominantemente linfocítico de localización periportal y lobulillar con cuerpos acidófilos, en ausencia de endotelitis. Deben excluirse otras causas de disfunción del injerto mediante pruebas analíticas, virológicas y radiológicas. El principal diagnóstico diferencial debe hacerse con el rechazo agudo que, en ocasiones, puede presentarse de forma atenuada o atípica. La hepatitis C puede adoptar unas características histológicas muy particulares consistentes en necrosis periportal y lobulillar con evolución a fibrosis periportal y pericelular asociado a intensa colestasis hepatocelular, balonización de los hepatocitos y marcada proliferación ductal, llegando incluso a sugerir obstrucción biliar. Esta forma de

presentación de hepatitis colestásica fibrosante es muy poco frecuente pero muy grave. Analíticamente se caracteriza por colestasis importante, aumento progresivo de la bilirrubina con escasa citolisis con evolución a insuficiencia hepática subaguda causando en general la muerte en pocos meses.

1.4.3-Historia natural de la hepatitis C recurrente:

La historia natural de la hepatitis C post-trasplante es muy heterogénea. En general es similar a la de los pacientes no trasplantados o inmunocompetentes pero con una velocidad acelerada del proceso de fibrogénesis. Esto se traduce en un acortamiento del tiempo hasta el desarrollo de la cirrosis, habiéndose estimado una mediana de tiempo para desarrollar cirrosis en aproximadamente 10-12 años(126). Tras el trasplante, la cantidad de virus en sangre aumenta de forma significativa. Esto produce una infección aguda en aproximadamente el 60% de los pacientes que evoluciona hacia crónica, normalmente a los 6 meses del trasplante.

Los estudios iniciales de pacientes trasplantados por VHC describieron que sólo en un 50% se producía una hepatitis C recurrente pero que ésta no condicionaba un empeoramiento de la función del injerto(124, 127-129). Se trataba de estudios retrospectivos, con pocos pacientes y sin biopsias hepáticas seriadas. Estudios posteriores sin tantas limitaciones vislumbraron la magnitud del problema mostrando que la gran mayoría de los pacientes desarrollan la hepatitis C recurrente y que un 20-30% de los pacientes desarrolla cirrosis a los 5 años del trasplante con una probabilidad acumulada de desarrollar cirrosis en el injerto del 3,7%, 16% y 28% al 1º, 3º y 5º año post-trasplante(14). Además, esta progresión a cirrosis es mayor en los últimos años(126). Estudios posteriores han demostrado una probabilidad de desarrollar

cirrosis al 7º año del 51%(15). Cabe destacar además, que la progresión a cirrosis no sigue un patrón lineal, pues si bien, en la mayoría, se produce un empeoramiento progresivo en las sucesivas biopsias de protocolo, existe un porcentaje de pacientes en los cuales se produce una aceleración súbita de la enfermedad tras unos primeros años de evolución benigna(130). A su vez, como reflejo de la aceleración de la historia natural, los pacientes que desarrollan cirrosis del injerto se descompensan más rápidamente que los sujetos inmunocompetentes con cirrosis del hígado nativo, siendo la probabilidad acumulada de desarrollar descompensación clínica al año del 42% frente a un 28% a los 10 años en pacientes inmunocompetentes(122).

En ocasiones, en un porcentaje pequeño de pacientes (5-10%) puede darse una forma grave de recurrencia de la hepatitis C, denominada hepatitis colestasica fibrosante, anteriormente descrita, que condiciona un mal pronóstico a corto plazo.

Pese a que en los estudios iniciales, la hepatitis C recurrente no parecía tener un gran impacto sobre la supervivencia, los estudios más recientes han demostrado claramente que estos pacientes tienen supervivencias inferiores a las obtenidas por pacientes no infectados por el VHC.

1.4.4- Patogenia de la hepatitis C recurrente:

La patogenia de la hepatitis C recurrente no está del todo dilucidada. En las formas típicas de hepatitis recurrente, los mecanismos implicados son similares a los descritos en individuos inmunocompetentes pero, en presencia de viremias significativamente más elevadas. En estas condiciones, la respuesta inmune no es lo suficientemente vigorosa para erradicar la viremia, lo cual conduce a la perpetuación de la lesión del hepatocito.

En los casos de hepatitis colestásica, se ha sugerido que el daño hepatocelular se debe a mecanismo citopático directo, debido a los altos niveles de viremia, las grandes cantidades de genoma viral en el citoplasma de los hepatocitos y la ausencia de inflamación en la biopsia.

1.4.5-Factores relacionados con la progresión de la hepatitis C recurrente:

Diversos factores se han relacionado con la progresión de la hepatitis C post-trasplante. De entre todos, destacan los factores genéticos, el estado inmunológico, el exceso de inmunosupresión en el contexto del tratamiento del rechazo, el re-trasplante, la carga viral elevada antes del trasplante hepático, el genotipo 1b, la co-infección con otros virus como el VIH, la infección por citomegalovirus, la edad del donante superior a 50 años y la esteatosis, el volumen hepático, la prolongación del tiempo de isquemia fría(131) y caliente(132, 133) y el tipo de cirugía.

Tabla 3: Factores predictivos de la severidad de la hepatitis C recurrente

	Factores asociados con la severidad de la hepatitis C recurrente	Factores específicos
Factores del donante	-Edad -Sexo femenino -Esteatosis	-Riesgo aumentado a partir de 30 o 40 años -Mayor riesgo en estos donantes -Mayor progresión histológica con esteatosis
Factores virales	-Genotipo -Carga viral pre-trasplante	-El genotipo 1 se ha asociado con mayor agresividad de la enfermedad -Cargas virales > a 10 ⁶ UI/mL se asocian a mayor agresividad de la enfermedad
Factores relacionados con el peritrasplante	-Tiempo de isquemia fría	- Aumenta la gravedad de la fibrosis
Factores relacionados con el trasplante	-Infección por CMV -Tratamiento del rechazo agudo -Uso de OKT3 -Bolos de corticoides	-Aumenta la gravedad de la fibrosis -Aumentado con ≥ de 1 episodio -Relacionado con el rechazo agudo - Relacionado con el rechazo agudo

CMV: citomegalovirus

Factores dependientes del virus:

Los resultados de los estudios que han analizado la influencia del genotipo, en particular el 1b, han sido contradictorios(13, 134, 135). En varios estudios, el genotipo 1b se ha asociado con desarrollo de hepatitis C recurrente, con mayor incidencia de hepatitis aguda y con desarrollo de cirrosis; sin embargo, otros no han encontrado esta asociación(126). En un estudio realizado en Australia y Nueva Zelanda con una distribución muy diferente en los genotipos, el genotipo 4 fue el que se asoció a un mayor riesgo de re-trasplante, de fallecimiento y de desarrollar complicaciones graves(136).

Los estudios sobre la carga viral pre-trasplante también son discordantes. En algunos estudios, se ha descrito una relación entre cargas virales altas pre-trasplante y supervivencia, siendo inferior en aquellos con cargas virales superiores a 1 millón de equivalente virales por ml(134). Estos datos no han sido demostrados en otros trabajos(137, 138).

Factores relacionados con la inmunosupresión:

La inmunosupresión es una de las variables que más se ha asociado con la evolución de la hepatitis C recurrente. En los sujetos no trasplantados, la presencia de una inmunodeficiencia, ya sea congénita o adquirida se ha asociado con una aceleración o agresividad de la hepatitis(139, 140). Este hecho es equiparable a lo que ocurre en los pacientes trasplantados. De hecho, diversos estudios han demostrado una peor evolución con la administración de “bolos” de metilprednisolona como tratamiento de los episodios de rechazo(141, 142). En los últimos años, la evolución de la hepatitis C recurrente parece ser más agresiva. En parte, este empeoramiento se ha atribuido a la introducción de nuevos fármacos inmunosupresores más

potentes(143). Algunos estudios han encontrado diferencias en la hepatitis C recurrente en relación al tipo de inhibidores de la calcineurina, con mayor incidencia de cirrosis en los pacientes tratados con tacrolimus(144). Estudios posteriores no han mostrado estas diferencias(145).

Factores relacionados con el donante:

Entre los factores relacionados con el donante, la edad del donante se ha relacionado con una mayor agresividad de la hepatitis C recurrente y con una menor supervivencia del paciente(15, 132, 135, 146). Los donantes masculinos se han relacionado con mayor progresión de la fibrosis en algunos estudios pero no en otros(15, 132). La esteatosis del donante parece estar implicada en una peor evolución, pero los resultados hasta la fecha son contradictorios(131, 147).

Factores relacionados con el receptor:

Entre los factores relacionados con el receptor, el sexo femenino se ha asociado con una peor evolución en diversos trabajos(15, 119) .

Entre cuanto a los factores genéticos, diversos estudios han sugerido que el grado de identidad HLA entre el donante y receptor contribuiría a la lesión del injerto por el VHC, al facilitar el reconocimiento de los antígenos virales por el receptor. Sin embargo, los resultados de otros trabajos no han concluido lo mismo(148).

Factores histológicos:

Entre los factores del post-trasplante, la gravedad de los hallazgos histológicos precoces observados en las biopsias de protocolo se ha relacionado con la evolución posterior a cirrosis. También, la presencia de cierta fibrosis inicial predice, en parte, la aceleración tardía de la fibrosis. Así,

en un estudio reciente, sólo el 15% de los pacientes sin fibrosis inicial evolucionó hacia formas más graves de la hepatitis C recurrente frente al 65% de los que si tenían cierta fibrosis(130).

1.4.6-Manejo de los pacientes trasplantados con hepatitis C recurrente:

La realización de biopsias hepáticas a intervalos seriados permite evaluar el grado y estadio de la enfermedad hepática post-trasplante así como predecir la evolución de estos pacientes. Los hallazgos en las biopsias de esteatosis, hepatitis colestásica fibrosante o la presencia de inflamación grave moderada son factores predictivos de evolución más agresiva. Para minimizar estos factores de riesgo asociados con una peor evolución se aconseja utilizar donantes más jóvenes y sin esteatosis siempre que sea posible en los receptores VHC positivos, minimizar el tiempo de isquemia fría y caliente, evitar la sobre-inmunosupresión así como los cambios bruscos de la misma y tratar la infección antes del trasplante si es posible y después del trasplante cuando se demuestra la progresión de la enfermedad en las biopsias de protocolo.

1.4.7-Características virológicas post-trasplante:

Diversos trabajos han analizado el papel del virus en la evolución del órgano trasplantado. Durante el trasplante hepático, la fuente principal de viriones, el hígado, es extraído y sustituido por un nuevo órgano que se infectará a partir de las partículas virales circulantes o de partículas virales producidas fuera del hígado. En general, tras el trasplante, la complejidad de las cuasiespecies del receptor tiende a disminuir. Este hecho, observado por Martell et al(149) , podría deberse a que en el huésped, existe ya una respuesta inmunológica preexistente humoral y celular y además, la inmunodepresión a la que se somete el paciente trasplantado actuaría

disminuyendo la presión inmunológica selectiva sobre el VHC. También es posible que tras el trasplante sólo determinadas cepas virales se adapten al nuevo entorno y cuenten con ventajas biológicas para su replicación, hecho que contribuiría a la disminución de la complejidad de las cuasiespecies. Normalmente, tras el trasplante hepático, la cuasiespecie dominante en el individuo antes del trasplante es la que domina en el post-TH. Respecto a la influencia del genotipo sobre la evolución de la infección sobre el injerto, Laskus et al(150) estudió a 14 pacientes trasplantados por hepatopatía secundaria al VHC, los cuales recibieron un injerto procedente de un donante también infectado. El genotipo del receptor predominó después del trasplante en seis de los 14 pacientes. En los restantes, fue el genotipo del donante el que dominó después del trasplante. La coexistencia de ambos genotipos se detectó sólo durante la primera semana tras el trasplante. El genotipo 1 siempre resultó el dominante en las combinaciones en las que estuvo presente. Además, entre aquellos receptores que mantuvieron el mismo genotipo después del trasplante, la hepatopatía sobre el injerto progresó de forma más rápida que cuando prevaleció el genotipo del donante. Otros estudios han demostrado que la superinfección de variantes distantes siempre se sigue de la sustitución de un genotipo por otro, lo que sugiere que algunas cepas virales contarían con ventajas biológicas para su replicación, o que tal vez se produzcan fenómenos de interferencia viral en el huésped(151).

1.5- Trasplante por cirrosis alcohólica:

La hepatopatía alcohólica es una de las causas más frecuentes de cirrosis y de trasplante hepático en los países occidentales y la segunda causa

de trasplante hepático en Europa y Norte América, suponiendo en torno al 20% de todos los trasplantes hepático(9, 10) . Estas cifras sólo suponen un 5% del total de pacientes con cirrosis alcohólica que fallecen(152). Los resultados globales de supervivencia según el registro europeo de trasplantes al 1º, 5º y 10º año son del 83, 72% y 59%, respectivamente(153), resultados similares a los obtenidos en otras causas de trasplante hepático y mejores que en los trasplantes por cirrosis por VHC. En la hepatopatía alcohólica, es importante distinguir entre abuso de alcohol y dependencia. Como abuso se considera el consumo de alcohol que conlleva a daño psíquico, psicológico y/o social. La dependencia incluye la dependencia física y psicológica. En el post-trasplante la recidiva alcohólica acontece entre el 10 y 50% de los pacientes según las series pero, sólo en un pequeño porcentaje, afecta a la supervivencia del paciente y del injerto. Por ello, en la época de escasez de donantes, algunos médicos siguen pensando que la hepatopatía alcohólica debería ser una contraindicación al trasplante pues es el propio paciente el que se ha dañado el hígado. El conocimiento de que la enfermedad hepática alcohólica se sustenta sobre bases genéticas o medioambientales debería cambiar esta percepción de la enfermedad(154). Actualmente, las condiciones mínimas para incluir a un paciente con cirrosis alcohólica se han basado y todavía se basan en muchos países en la clasificación de Child-Pugh. En los pacientes con cirrosis alcohólica, después del trabajo de Poynard que demostró con modelos técnicos que sólo los pacientes con Child-Pugh C obtenían un beneficio en la supervivencia(155), el trasplante hepático por cirrosis alcohólica está indicado sólo en aquellos con una puntuación Child-Pugh C. Existen diversas situaciones dentro de la hepatopatía alcohólica en las que el trasplante

hepático tiene todavía una indicación controvertida, tales como son la hepatitis alcohólica aguda caracterizada por la aparición de ictericia, dolor abdominal, fiebre y leucocitosis en pacientes con consumo excesivo de alcohol en un periodo reciente acompañado de un patrón histológico característico, cuya mortalidad es del 40% y los casos que no cumplen el criterio mínimo de abstinencia de 6 meses. Aun así, la ausencia de datos fehacientes que afirmen esta prohibición absoluta al trasplante, puede hacer dudosa la ética profesional en la aplicación estricta de la misma. Por ello, pese a que la norma general es cumplir el periodo de abstinencia de 6 meses y no trasplantar a los pacientes con hepatitis alcohólica aguda, la decisión o no de incluir a alguien en lista de espera debería hacerse de forma individualizada considerando no sólo factores médicos sino también psico-sociales.

La cirrosis alcohólica se puede asociar con otras enfermedades hepáticas, tales como son la hepatitis crónica C y B, la hemocromatosis, la porfiria cutánea tarda y el hepatocarcinoma. La situación más frecuente es la asociación con la hepatitis crónica C. De hecho, entre un 20 y un 30% de los pacientes con cirrosis alcohólica tienen anticuerpos contra el VHC y viremia detectable en suero. De forma general, en los pacientes candidatos a trasplante hepático por cirrosis alcohólica, la búsqueda de factores etiológicos asociados es imprescindible.

1.6- Trasplante hepático por cirrosis mixta:

Tal y como se ha expuesto en párrafos anteriores, el consumo de alcohol es un factor de riesgo independiente que altera la evolución de la

historia natural de la hepatitis C. Sin embargo, la potencial influencia del antecedente de alcoholismo pre-trasplante en el grupo de pacientes trasplantados por cirrosis VHC ha sido poco evaluado. Además, la mayoría de los trabajos incluyen al grupo de pacientes con patología mixta, en el grupo de pacientes trasplantados por VHC. Se desconoce si el hecho de haber consumido alcohol antes del trasplante puede condicionar o no una evolución diferente en este grupo de pacientes. En principio, la agresión externa del alcohol tras el trasplante hepático se suspende quedando sólo el VHC como factor perpetuante de lesión sobre el injerto.

Hay pocos trabajos que evalúan el consumo de alcohol pre-trasplante en infectados por VHC. La mayoría de los trabajos comparan el grupo de trasplantados por alcohol frente al grupo de trasplantados por VHC+alcohol. Dahr y cols. sin embargo compararon el grupo de VHC frente al grupo mixto y no encontraron diferencias en la supervivencia. Aun así, el tiempo de seguimiento fue relativamente corto, por lo que quizá con más seguimiento, los pacientes trasplantados por cirrosis de etiología mixta hubieran tenido peor supervivencia por dos razones: llegar al trasplante en peor estadio funcional y tener un mayor riesgo de recidiva alcohólica(18). Pera y cols. compararon el grupo de pacientes trasplantados por alcohol frente a los trasplantados por VHC+alcohol. Incluyeron a 59 pacientes (VHC+ alcohol:N=24, alcohol:n=35) y no encontraron diferencias en cuanto a supervivencia ni del paciente ni del injerto aunque si que apreciaron una incidencia aumentada de hepatitis crónica C recurrente(16).

En el estudio de Goldar-Najafi compararon a 56 trasplantados por cirrosis alcohólica frente a 32 pacientes trasplantados con etiología mixta.

Tanto las características pre-trasplantes como la evolución post-trasplante fueron similares a excepción de la recurrencia por el VHC(19). En el estudio de Wiesner y cols, compararon a pacientes trasplantados por alcohol (n=88) frente a trasplantados por VHC+alcohol (n=51) encontrando una tendencia hacia una peor supervivencia entre los pacientes trasplantados por alcohol que en los pacientes con etiología mixta sin alcanzar tampoco la significación estadística ($p=0,58$)(156).

En el estudio de Jain y cols compararon la supervivencia de pacientes con VHC+alcohol frente a alcohol. La supervivencia actuarial al 9º año fue inferior en el grupo de etiología mixto (44,1% vs 56,5% en el grupo de alcohol), sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,34$)(157).

En el estudio de Zekry y cols, un consumo de alcohol pre-trasplante superior a 80g de alcohol durante más de 10 años, se asoció en el análisis multivariante con el desarrollo de complicaciones graves relacionadas con la infección VHC post-trasplante(135). Así pues, con los resultados de los diversos trabajos, en ocasiones contradictorios, sobre la influencia del consumo de alcohol pre-trasplante en la evolución de la hepatitis C post-trasplante, se sigue desconociendo si el consumo de alcohol previo al trasplante podría influir en la evolución posterior.

1.7-Tratamiento de la hepatitis C recurrente:

La hepatitis crónica C es la indicación más frecuente de trasplante hepático en EEUU y Europa y la infección recurre tras el trasplante hepático en todos los enfermos con consecuencias no despreciables para el enfermo a

medio y largo plazo condicionando una menor supervivencia al 5º y 10º año post-trasplante en comparación con otros trasplantados sin infección por VHC, tal y como se ha mencionado en párrafos anteriores. Los fármacos antivirales disponibles son el interferón y la ribavirina y se han caracterizado hasta hace poco por su baja eficacia y sus mala tolerancia. De hecho el interferón en monoterapia no ha demostrado su eficacia en este tipo de pacientes por la baja respuesta obtenida y con la asociación con ribavirina los resultados de respuesta virológica sostenida se sitúan en torno a un 20%(158-163).

Al igual que en los enfermos inmunocompetentes, los mejores resultados se han obtenido con el interferón pegilado más la ribavirina con obtención de respuesta virológica sostenida entre 26% y el 45%(164-167). Las estrategias terapéuticas para prevenir la progresión de la infección se pueden abordar en 3 momentos diferentes. Por un lado tratar la infección antes del TH, con limitaciones importantes de aplicación dados los efectos secundarios del tratamiento antiviral que puede inducir la aparición de infecciones y descompensar la hepatopatía, por otro lado, tratar la infección inmediatamente después de la hepatitis aguda post-TH, entre las 4 y 6 semanas post-trasplante, aunque en esta situación la aplicabilidad también es baja debido a la aparición de citopenias, rechazos y muertes en relación con otras causas y en 3^{er} lugar tratar la infección una vez existe lesión establecida. Por último, la búsqueda de un tratamiento profiláctico efectivo para estos pacientes sería la mejor estrategia.

1.7.1-Tratamiento antiviral pre-trasplante:

El objetivo principal de intentar tratar al enfermo pre-trasplante es conseguir la eliminación del virus y con ello prevenir la reinfección del injerto.

Hasta la fecha han sido 4 los estudios que han reportado los resultados de este abordaje terapéutico(168-171). En el primer estudio Crippin y cols trataron a 15 enfermos con cirrosis descompensada y consiguieron una respuesta virológica durante el tratamiento en 5 pacientes (33%) pero con aparición de numerosos efectos secundarios (87%) la mayoría de ellos graves. Forns y cols trataron a 30 cirróticos en lista de espera con aceptable función hepática (50% eran Child A) y con un tiempo estimado de lista de al menos 5 meses y consiguieron una respuesta virológica durante el tratamiento en 9 (30%) de los pacientes y en 6 (20%), la viremia se mantuvo negativa post-trasplante. En el estudio de Thomas y cols, trataron a 20 pacientes con dosis más altas de interferon standard (5MU) diarias y consiguieron eliminar el virus en 12(60%) de los pacientes y de estos en 4(20%) de los que se trasplantaron, la viremia persistió negativa. El estudio de Everson y cols. fué el que incluyó a más pacientes (124 cirróticos con una media de Child- Pugh de $7,4\pm 2,3$) con un régimen especial llamado *low acceleratin dose* que consistió con empezar a dosis bajas e ir aumentándolas paulatinamente. De todos los tratados, obtuvieron una respuesta virológica sostenida un 24% y de los 47 que se trasplantaron se previno la reinfección en 12 de los 15 con ARN-VHC negativo antes del trasplante hepático. Las conclusiones principales de tratar a estos enfermos es que se trata de una estrategia útil capaz de prevenir la reinfección entre un 10 y un 20% de los enfermos candidatos a trasplante pero que su aplicabilidad es limitada ya que en muchos pacientes (en torno al 50%), existen contraindicaciones antes de poder empezarlo, que los efectos secundarios son numerosos y en ocasiones graves y que la tolerancia es mala ya que en un porcentaje importante se debe suspender.

1.7.2-Tratamiento preventivo:

Pese a que la recidiva viral ocurre muy pronto tras el trasplante(172), el daño histológico aparece tras 2 a 8 semanas del mismo. Algunos autores han analizado la posibilidad de eliminar el virus antes de que se establezca el daño histológico. De los 6 estudios publicados hasta la fecha(173-177) los resultados han sido malos, fundamentalmente por la mala tolerancia, probablemente debido a la situación del enfermo recién trasplantado. Los mejores resultados se han obtenido con interferón pegilado+ribavirina con cifras de entre 18 y 39%. Esta estrategia tiene también sus limitaciones, por la pobre tolerancia y además, el hecho de tratar tan precozmente tiene el riesgo de tratar a personas que quizá no hagan una recurrencia viral importante.

1.7.3-Tratamiento de la hepatitis C establecida:

Esta estrategia se basa en tratar a los pacientes una vez ya se ha establecido la lesión histológica. Es la estrategia más utilizada pues los enfermos ya no están en el post-operatorio inicial y son capaces de tolerar mejor el tratamiento. Los resultados iniciales con interferón fueron muy malos. Con la asociación del interferón+ribavirina la respuesta virológica aumento a un 20%(159,160,162,178). Los últimos trabajos con interferón pegilado+ribavirina han obtenido porcentajes de respuesta viral sostenida de entre un 39 y 50%(26, 164-167). Las limitaciones son también la mala tolerancia que obliga a disminuir la dosis de uno o ambos fármacos en un tercio de los enfermos y los efectos adversos entre los que se encuentra el rechazo agudo o crónico en porcentajes no despreciables(179). El cumplimiento terapéutico, la respuesta virológica precoz (a los tres meses) y el tipo de genotipo se ha asociado a la respuesta virológica sostenida(26).

1.7.4-Tratamiento profiláctico:

De forma similar a la profilaxis establecida para prevenir la hepatitis B post-trasplante se están buscando estrategias similares para el VHC. Desafortunadamente los 2 estudios publicados, uno de EEUU y otro Canadiense, con gammaglobulina a diferente dosis, no han demostrado ser útiles en prevenir la reinfección(180, 181)

Pese a lo descrito, los estudios disponibles hasta la fecha en cada estrategia son pocos y con poco número de pacientes quedando todavía numerosas dudas por resolver como definir los factores predictivos de respuesta pre-tratamiento o precoces y evaluar los riesgos en relación con los efectos secundarios y el riesgo de rechazo agudo celular.

Los resultados de tratamiento antiviral en pacientes inmunocompetentes con hepatitis crónica C + alcohol han demostrado peores resultados que en los pacientes sin consumo de alcohol. Las posibles explicaciones a este hecho se han atribuido a la menor adherencia al tratamiento o a la interacción del interferón con el alcohol. Pese a ello, la gran mayoría de estudios de tratamiento antiviral excluían a los pacientes con consumo activo o les recomendaban la abstinencia antes de empezarlos sin que la evaluación de este subgrupo haya sido posible. De los pocos estudios disponibles que incluyen pacientes con consumo de alcohol, siempre son consumos considerados importantes (40-70 gramos de alcohol al día) y en la mayoría parece existir una correlación inversa entre el grado de consumo y la respuesta al tratamiento(182-185). El consumo de alcohol en proporción escasa (10-20 gramos de alcohol al día) sobre la respuesta al tratamiento no ha sido evaluada. Algunos estudios además han asociado el tratamiento con interferón

con mayores tasas de recidiva alcohólica, en probable relación con los efectos psiquiátricos que aparecen en un 20-30% de los pacientes tratados con interferón.

No sabemos si la etiología mixta tiene repercusión sobre la respuesta al tratamiento antiviral post-trasplante.

2-HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS:

2.1-Hipótesis:

1-Los pacientes sometidos a trasplante hepático por cirrosis de etiología mixta (VHC+alcohol) tienen una peor evolución post-trasplante tanto desde el punto de vista de la supervivencia como desde el punto de vista de progresión histológica de la hepatitis C del injerto que aquellos trasplantados por cirrosis alcohólica o cirrosis por VHC.

2- Los pacientes sometidos a trasplante hepático por cirrosis de etiología mixta (VHC+alcohol) tienen una mayor tasa de complicaciones metabólicas y de tumores *de novo* que aquellos trasplantados por cirrosis alcohólica o cirrosis por VHC.

3-La ingesta significativa de alcohol tras el trasplante hepático es mayor en los pacientes sometidos a trasplante hepático por cirrosis alcohólica o cirrosis de etiología mixta (VHC+alcohol) que en aquellos trasplantados por cirrosis secundaria al VHC.

4-En pacientes con hepatitis C recurrente, la respuesta al tratamiento antiviral es similar en el grupo de pacientes sometidos a trasplante hepático por cirrosis de etiología mixta que en aquellos trasplantados por cirrosis secundaria al VHC.

2.2-Objetivos:

En el grupo de pacientes pacientes trasplantados por cirrosis VHC, cirrosis de etiología mixta (virus C+alcohol) y cirrosis por alcohol:

- 1-Analizar las características basales clínico-analíticas y microbiológicas y la evolución clínica e histológica en los 3 grupos de pacientes: cirrosis por VHC, cirrosis mixta (VHC + alcohol) y cirrosis por alcohol.
- 2-Analizar las complicaciones metabólicas post-trasplante y los tumores de novo en los 3 grupos de pacientes
- 3-Analizar las causas de pérdida del injerto o del paciente
- 4-Valorar la recidiva alcohólica post-trasplante

En el grupo de pacientes trasplantados hepáticos por cirrosis VHC o VHC+ alcohol con hepatitis C recurrente y tratados con Interferón Pegilado+ ribavirina:

- 1-Determinar si la respuesta virológica es diferente entre los pacientes cuya indicación de trasplante fue la cirrosis VHC frente a aquellos cuya indicación fue la cirrosis mixta (VHC+alcohol).
- 2-Determinar la tasa de respuesta virológica sostenida en los 2 grupos de pacientes y la proporción de pacientes con reducción o interrupción prematura del tratamiento.
- 3-Identificar las características basales y factores de respuesta precoz asociados con la respuesta virológica sostenida.
- 4-Definir el porcentaje de pacientes que desarrollan rechazo inducido por el interferón.

3-PACIENTES Y MÉTODOS:

Se analizaron 2 grupos de pacientes:

3.1- Descripción de los pacientes trasplantados por cirrosis VHC, cirrosis de etiología mixta (virus C+alcohol) y cirrosis por alcohol:

3.1.1- Selección de pacientes:

Entre enero de 1997 y diciembre de 2001, se realizaron 494 trasplantes en nuestro centro. De ellos, 337 fueron por cirrosis por VHC, cirrosis alcohólica o cirrosis mixta (VHC+alcohol): cirrosis VHC n=170, cirrosis enólica n=107, cirrosis de etiología mixta, n=60. Se excluyeron del estudio histológico los pacientes trasplantados con un seguimiento inferior a 1 año, siempre que no fuese por recidiva agresiva del VHC que condicionase la muerte del paciente o la necesidad de re-trasplante, aquellos con problemas biliares o vasculares asociados, aquellos co-infectados por el VHB, los re-trasplantados (a excepción de aquellos realizados en la primera semana por fallo primario del injerto) o los pacientes con falta de seguimiento por otras causas (N=89). Todos los pacientes con cirrosis por VHC o mixta tenían serología VHC positiva (ELISA+LIA confirmatorio) y carga viral positiva (RT-PCR). El genotipo se determinó mediante el test de Inno-Lipa (Inolipa, HCV, innogenetics, Bélgica). El consumo excesivo de alcohol pre-trasplante se determinó mediante la anamnesis. Se consideró consumo de alcohol relevante pre-trasplante, aquel superior a 50 gramos/día durante un periodo de tiempo prolongado (superior a 5 años) o superior a 80 gramos/día en un periodo más corto de tiempo. Todos los pacientes con cirrosis enólica cumplían criterios de abstinencia > de 6

meses según la anamnesis y fueron evaluados por un psiquiatra antes del trasplante.

Se determinó la edad en el momento del trasplante, el sexo, la presencia de hepatocarcinoma pre-trasplante, el estadio de Child-Pugh en el momento de inclusión en la lista de espera, la prevalencia de hipertensión y diabetes mellitus pre-trasplante, el estado nutricional, el antecedente de tabaquismo pre-trasplante, y la serología VHB (anticuerpo anti core del virus de la hepatitis B y anticuerpo anti superficie). Se determinaron las pruebas de función hepática (bilirrubina, aspartato aminotransferasa (GOT o AST), alaninoaminotransferasa (GPT o ALT), gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina (FA)), colesterol, triglicéridos, glucemia basal, creatinina y niveles de inmunosupresión de forma seriada. Así mismo, se determinó el índice de masa corporal (IMC) pre-trasplante y anualmente post-trasplante.

Se determinaron las características del donante (edad, sexo, IMC, tiempos de isquemia fría y caliente, la existencia de síndrome de reperfusión durante la cirugía, la función inicial del injerto, el anticuerpo anti core del virus de la hepatitis B y el grado de esteatosis).

Del post-trasplante, se analizó la incidencia de rechazo post-trasplante, el número de rechazos, y el tratamiento del rechazo, el haber estado incluido en algún ensayo clínico sobre inmunosupresión, el tipo de inmunosupresión de inicio y la inmunosupresión sobreañadida o con más inmunosupresión que inhibidores calcineurínicos y la duración de la prednisona. Se contabilizó el tiempo de hospitalización en reanimación y el tiempo de hospitalización inicial total (días en reanimación+ días en sala de hospitalización). Se evaluó el desarrollo de neoplasias de novo.

La inmunosupresión de inducción utilizada fue variable consistiendo fundamentalmente en ciclosporina +esteroides (normalmente interrumpidos al año del trasplante) + azatioprina (normalmente retirada a los 6 meses post-trasplante)

3.1.2- Supervivencia :

Se comparó la supervivencia del paciente y del injerto al 1^{er}, 3^{er} y 5^o y 7^o año post-trasplante en los 3 grupos de pacientes y de forma individual entre ellos (VHC frente a VHC+alcohol, VHC frente a alcohol y Alcohol frente a VHC+alcohol). Para el análisis histológico, sólo se incluyeron a los pacientes sin patología concomitante asociada al VHC. Se excluyeron a los pacientes con desarrollo de VHB de novo (n=10), re-trasplantes (n=5), éxitus antes del primer año por causa diferente al VHC(n=45), falta de biopsias de protocolo(n=26) u otras causas(n=3).

3.1.3- Evaluación histológica:

La enfermedad histológica relevante se evidenció con la realización de biopsias por protocolo al 1^{er}, 3^{er} y 5^o año en los VHC y al 5^o año en los pacientes con cirrosis por alcohol. El método de cuantificación de la fibrosis utilizado para los pacientes VHC positivos fue el índice de Knodell (Tabla 2) con evaluación por separado de la actividad (índice de actividad histológico: (IAH)) y la fibrosis. El IAH evalúa la necrosis erosiva (NE), la inflamación portal (IP) y la inflamación lobular (IL): NE de 0 a 6 (0: ninguna, 1: necrosis leve, 3: moderada necrosis, 4 marcada necrosis, 5 marcada necrosis con fibrosis en puentes, 6: marcada necrosis con fibrosis en puentes y necrosis en puentes), IP de 0 a 4 (0: ninguna, 1: leve, 2:moderada en algunas áreas, 3:moderada en

todas las áreas, 4: importante) e IL de 0 a 4 (0: ninguna, 1: leve,, 2:moderada en algunas áreas, 3:moderada en todas las áreas, 4: importante) considerándose mínima si está entre 1 y 2, leve entre 3 y 6 , moderada entre 7 y 10 y severa entre 11 y 14. La fibrosis oscila entre 0 y 4: 0: ninguna, 1 expansión de fibrosis portal, 3: fibrosis en puentes, 4: cirrosis. Todas las biopsias fueron analizadas por un mismo patólogo.

Se consideró enfermedad histológica relevante aquella que mostró una fibrosis F>1 al primer año post-trasplante, la evolución a cirrosis tras 5 años del TH, la aparición de hepatitis colestásica fibrosante o la necesidad de re-trasplante por cirrosis secundaria al virus C en el injerto y se comparó entre los grupos de pacientes trasplantados por VHC o VHC + alcohol. En los pacientes trasplantados por cirrosis por alcohol se valoró la presencia de cambios histológicos inespecíficos, la presencia de esteatosis en grado leve (< de 10%), moderado (entre 10 y 30%) y grave (> de 30%) o la presencia de cambios de hepatitis de causa incierta. Se recogieron las causas de muerte en los tres grupos de pacientes.

3.1.4- Complicaciones metabólicas:

Se estudió la incidencia de complicaciones metabólicas (diabetes, hipertensión, dislipemia y obesidad). Se definió diabetes mellitus relevante post-trasplante cuando, tras la suspensión de los corticoides, existía necesidad de mantener tratamiento con insulina o antidiabéticos orales para conseguir glucemias basales por debajo de 120mg/dl. Se definió dislipemia post-trasplante cuando existían cifras elevadas persistentes (en varios controles analíticos consecutivos) de colesterol y/o triglicéridos (colesterol total> de 250 y/o triglicéridos> de 150mg/dl). La HTA post-trasplante se definió como

aquellos pacientes que mantenían cifras de TA sistólica superior a 140mm de Hg y TA diastólica superior a 90mm de Hg. Se definió sobrepeso aquellos pacientes con IMC entre 25 y 29.9 y obesidad aquellos casos con IMC > a 30.

3.1.5- Recidiva alcohólica post-trasplante:

Se definió como cualquier consumo de alcohol post-trasplante. Se consideró recidiva alcohólica relevante si el consumo tenía una frecuencia de al menos una bebida una vez por semana o una frecuencia o cantidad superior. Su valoración se realizó mediante una anamnesis detallada y enmascarada con otro tipo de preguntas simultáneas y/o mediante la revisión la de historias clínicas.

3.1.6- Análisis estadístico:

Las variables categóricas se compararon mediante el test de χ^2 o el de Fisher en caso necesario. Las variables continuas se expresaron como media \pm DE si seguían una distribución normal, comparándose mediante el test t de student. Si no se podía asumir una distribución normal, las variables continuas se expresaron como medianas y rango, comparándose mediante el test de Mann-Whitney. Se calculó la supervivencia del paciente y del injerto tras el trasplante utilizando las curvas de supervivencia de Kaplan Meier y se compararon mediante el test log-rank. Se consideró como significativo un valor de $p \leq 0.05$.

3.2- Descripción de los pacientes trasplantados por VHC o VHC + alcohol tratados con Interferón Pegilado+ ribavirina:

En un trabajo publicado recientemente por nuestro grupo, realizamos un análisis retrospectivo del grupo de pacientes trasplantados por cirrosis por VHC o VHC + alcohol que habían sido tratados con Interferón alfa-2b/Interferón-Pegilado alfa-2a o alfa-2b+ ribavirina entre 1999 y 2004. Sólo se incluyeron pacientes con al menos 6 meses de seguimiento tras la suspensión del tratamiento (tabla 1). Como en los pacientes inmunocompetentes el consumo de alcohol antes del tratamiento y durante el tratamiento antiviral se ha relacionado con una peor respuesta al mismo y como al analizar la respuesta virológica sostenida en este grupo de pacientes, parecía que era menor que en los pacientes trasplantados por cirrosis VHC (68% en VHC frente a 32% en VHC + alcohol, p=ns) y puesto que el tratamiento antiviral actualmente utilizado se basa en la administración de Interferón-Pegilado+ribavirina, realizamos un segundo estudio para determinar si el consumo de alcohol importante pre-trasplante tenía una influencia sobre respuesta al tratamiento con Interferón-Pegilado+ribavirina en los pacientes con hepatitis C recurrente.

3.2.1- Selección de pacientes:

En nuestro centro, en los pacientes trasplantados por cirrosis por VHC, realizamos biopsias hepáticas por protocolo anualmente, junto con biopsias hepáticas adicionales en situaciones clínicas especiales durante los primeros meses fundamentalmente para descartar patologías concomitantes, tales como rechazo, sobreinfecciones, enfermedad por citomegalovirus etc. Todos los

pacientes en los que se inició tratamiento antiviral tenían antes de empezar el tratamiento una biopsia hepática para valorar el grado de enfermedad hepática.

La decisión de tratar a los enfermos fue por parte del médico habitual y por supuesto, con la aprobación del paciente. En la era inicial de tratamiento con interferón en monoterapia, sólo se les ofrecía esta alternativa a aquellos enfermos trasplantados con enfermedad hepática avanzada. En los últimos años, con los mejores resultados tras la introducción de la forma pegilada del interferón, utilizada ampliamente en los pacientes inmunocompetentes, el tratamiento antiviral se ha iniciado en estadios más tempranos de la enfermedad del injerto. Se optó por esta estrategia por dos razones fundamentales: (1) la mayor eficacia con la combinación interferón-Pegilado+ribavirina y (2) que se demostrase que la fibrosis portal (F=1) es un factor predictivo de progresión posterior de la enfermedad en este tipo de pacientes.

No se trató a ningún paciente antes del desarrollo de la hepatitis crónica. En todos los pacientes, antes de iniciar tratamiento, se descartaron otras causas de enfermedad hepática, tales como rechazo, problemas biliares o vasculares asociados, u otras infecciones virales mediante pruebas de ecografía doppler, colangiografías trans-kehr o colangio resonancias y determinación de virus en las muestras anatomopatológicas y en microbiología. Todos los pacientes con rechazo, enfermedad autoinmune asociada o enfermedad cardiológica no fueron tratados.

3.2.2- Terapia antiviral:

Se inició tratamiento con interferón pegilado (Pegasys, Roche Inc.; Pegintron, Schering-Plough Inc.) y ribavirina (Rebetol; Schering-Plough Inc) a dosis plenas

o reducidas según los niveles de hemoglobina, el recuento total de neutrófilos y el número de plaquetas. Las dosis se fueron modificando según los criterios de actuación pautados en protocolos según el grado de toxicidad. Se requirió terapia adyuvante con eritropoyetina o estimulador de colonias granulomonocíticas cuando se consideró apropiado por el médico habitual. Se intentó mantener el tratamiento antiviral al menos 48 semanas.

Se definió respuesta bioquímica cuando se normalizaban los niveles de transaminasas en suero (AST y ALT). Se definió respuesta virológica cuando se conseguía un ARN-VHC por PCR negativo. Se consideró respuesta virológica precoz cuando al 3^{er} mes el ARN-VHC era negativo por PCR o Amplicor. Se consideró respuesta al final del tratamiento si se cumplían los dos criterios al finalizar las 48 semanas de tratamiento y respuesta sostenida si se cumplían a los 6 meses de haber suspendido el mismo.

3.2.3- Determinaciones virológicas:

La carga viral del VHC se determinó a las 4, 12, 24 y 48 semanas mediante test Amplicor monitor (Roche) o Amplicor Cobas (Roche). El análisis cualitativo del ARN se determinó por RT-PCR. El genotipo del VHC se realizó mediante el test de ino-prueba mediante hibridación (Inno-Lipa assay, Innogenetics, Gent, Belgium).

3.2.4- Exámen histológico:

En todos los pacientes se realizó una biopsia hepática antes de iniciar el tratamiento y al final del tratamiento cuando fue posible. Todas las biopsias fueron analizadas por un mismo patólogo. Las muestras se analizaron mediante el índice histológico propuesto por Knodell (Tabla 2) con la evaluación por separado de la actividad (índice de actividad histológico: (IAH)) y la fibrosis;

El IAH evalúa la necrosis erosiva (NE), la inflamación portal (IP) y la inflamación lobular (IL): NE de 0 a 6 (0: ninguna, 1: necrosis leve, 3: moderada necrosis, 4 marcada necrosis, 5 marcada necrosis con fibrosis en puentes, 6: marcada necrosis con fibrosis en puentes y necrosis en puentes), IP de 0 a 4 (0: ninguna, 1: leve, 2:moderada en algunas áreas, 3:moderada en todas las áreas, 4: importante) e IL de 0 a 4 (0: ninguna, 1: leve,, 2:moderada en algunas áreas, 3:moderada en todas las áreas, 4: importante) considerándose mínima si está entre 1 y 2, leve entre 3 y 6 , moderada entre 7 y 10 y severa entre 11 y 14. La fibrosis oscila entre 0 y 4: 0: ninguna, 1 expansión de fibrosis portal, 3: fibrosis en puentes, 4: cirrosis.

En cada una de las muestras también se analizó la existencia de características de rechazo agudo o crónico. El rechazo agudo no se evaluó con el score de Banff formal por el solapamiento con la hepatitis C recurrente. Se consideró rechazo crónico la existencia de atrofia ductal y/o picnosis, pobreza ductal y endotelitis obliterante.

3.2.5- Análisis estadístico:

El objetivo primario del estudio fue analizar la respuesta virológica sostenida global y determinar si existían diferencias entre ambos grupos de pacientes. El objetivo secundario fue analizar la respuesta virológica al final del tratamiento, la incidencia de rechazo y la tolerancia. Las características basales se describieron mediante medias y proporciones, la comparación entre respondedores y no respondedores según el grupo de pacientes se realizó usando el test de exacto de Fisher y el test de Wilcoxon. Para identificar las variables independientes de respuesta virológica sostenida se utilizó el análisis

multivariante mediante regresión logística. Se consideró una p significativa cuando fue $< 0,05$.

4-RESULTADOS:

4.1- Resultados del primer grupo estudiado: Evolución post-trasplante hepático de los pacientes con cirrosis de causa mixta (VHC + alcohol). Comparación con los grupos de causa única:

4.1.1- Características generales de los tres grupos de pacientes:

Se incluyeron 170 (50,3%) pacientes trasplantados por cirrosis por VHC, 60 (18%) pacientes trasplantados por cirrosis por VHC+alcohol (etiología mixta) y 107 (32%) pacientes trasplantados por cirrosis por alcohol. La pérdida del paciente durante el seguimiento fue significativamente mayor en los pacientes trasplantados por VHC frente a los del grupo mixto ($p=0,001$) y el grupo de cirrosis por alcohol ($p=0,001$): 56% en VHC, 35% en el mixto y 33% en el grupo de alcohol. La pérdida del injerto fue mayor en los trasplantados por VHC frente a los trasplantados por alcohol (56% frente a 33%; $p=0,00$) y frente al grupo de cirrosis mixta (56% en VHC, 42% en mixto, $p=0,06$). No hubo diferencias en la pérdida del injerto entre el grupo de trasplantados por cirrosis por alcohol y frente a trasplantados por cirrosis mixta. La tasa de re-trasplante fue mayor en los trasplantados por cirrosis mixta frente cirrosis por VHC y cirrosis por alcohol (4% en VHC, 13% en grupo mixto y 4% en el grupo de alcohol, VHC vs mixta, $p=0,01$, alcohol vs mixta, $p= 0,03$). La principal causas de re-trasplante en los grupos con VHC fue la recidiva viral (Tabla 1).

Tabla 1: Características evolutivas en los 3 grupos de pacientes:

	VHC (n=170)	VHC+alcohol (n=60)	Alcohol (n=107)	P
Pérdida del paciente (%)	95 (56%)	21(35%)	35 (33%)	-VHC vs mixta: 0,00 -Alcohol vs mixta: 0,76 -VHC vs alcohol:0,00
Pérdida del injerto (%)	95(56%)	25(42%)	35 (33%)	-VHC vs mixta: 0,06 -Alcohol vs mixta: 0,25 -VHC vs alcohol:0,00
Re-TH	7 (4%) -6 re-VHC -1 TAH	8 (13%) -2 FPI -1 Prob.biliar -5 Re-VHC	4 (4%) -2 FPI -1 RAC -1 TAH	-VHC vs mixta: 0,01 -Alcohol vs mixta: 0,03 -VHC vs alcohol:0,87

Re-TH: retrasplante, TAH: trombosis de la arteria hepática, RAC: rechazo agudo celular, FPI: fallo primario del injerto

4.1.2- Características basales pre-trasplante:

Los pacientes trasplantados con cirrosis de etiología mixta fueron significativamente más jóvenes en relación con los otros grupos ($p=0,001$) y predominantemente hombres ($p=0,001$). El porcentaje de pacientes en estadio B y C de Child fue mayor en los pacientes con cirrosis alcohólica que en los pacientes con cirrosis de etiología mixta y cirrosis por VHC, (B+C en el VHC: 74%, 78% en cirrosis mixta y 93% en cirrosis por alcohol: Alcohol vs mixta, $p=0,01$ y VHC vs alcohol, $p=0,00$). La incidencia de hepatocarcinoma fue mayor en los pacientes con virus (VHC: 44%, mixta: 35%, alcohol: 18%, VHC vs mixta: $p=ns$, Alcohol vs mixta: $p= 0,02$, VHC vs alcohol: $p=0,001$). Hubo un mayor porcentaje de pacientes con antecedente de consumo de tabaco en los pacientes trasplantados por alcohol que fue muy significativo con respecto a los de etiología viral única. La prevalencia de diabetes mellitus pre-trasplante (VHC: 16%, mixta 15%, alcohol 26%) y de hipertensión (VHC: 12%, mixta 7%, alcohol 17%) fue superior en los pacientes trasplantados por cirrosis por alcohol que en el resto de los grupos. La cifra de bilirrubina pre-trasplante fue superior en los cirróticos por alcohol frente a los VHC (2,8 frente a 2, $p=0,01$). Los pacientes con cirrosis por VHC tuvieron un Índice de Quick menor con respecto a los alcohol (66% frente a 72.5%, $p= 0,00$) El IMC, el estado nutricional y la función renal fueron similar entre los grupos (Tabla 2).

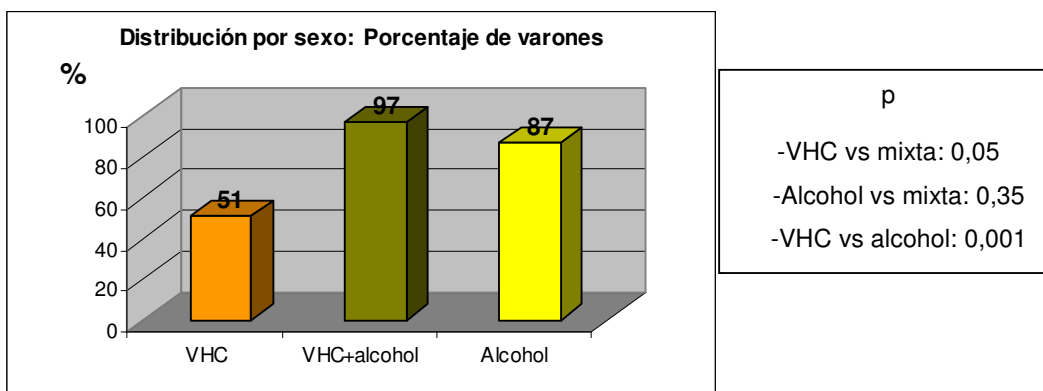


Tabla 2: Características basales pre-trasplante según los grupos:

	VHC (n=170)	VHC+alcohol (n=60)	Alcohol (n=107)	p
Edad en años (mediana, rango)	58,8 (28,7-67,9)	49,5 (32,5-66,5)	52,9(32,2-67)	-VHC vs mixta: 0,00 -Alcohol vs mixta: 0,16 -VHC vs alcohol:0,00
Child				
-A	44/169(26%)	13/60(22%)	7/106(7%)	-VHC vs mixta: 0,18 -Alcohol vs mixta: 0,01
-B	74/169(44%)	21/60(35%)	49/106(46%)	-VHC vs alcohol: 0,00
-C	51/169(30%)	26/60(43%)	50/106(47%)	
Pugh	8(5-13)	9(5-14)	9(5-13)	-VHC vs mixta: 0,07 -Alcohol vs mixta: 0,15 -VHC vs alcohol:0,00
HCC	75(44%)	21(35%)	19(18%)	-VHC vs mixta: 0,22 -Alcohol vs mixta: 0,01 -VHC vs alcohol: 0,00
Estado nutricional				
-bueno	103/151(68%)	32/52(61,5%)	36/63(57%)	-VHC vs mixta: 0,38 -Alcohol vs mixta: 0,63
-regular-malo	48/151(32%)	27/63(43%)	20/52(38,5%)	-VHC vs alcohol: 0,12
Tiempo en lista de espera(días)	56(2-748)	52(5-408)	87(1-727)	-VHC vs mixta: 0,95 -Alcohol vs mixta :0,12 -VHC vs alcohol:0,12
DM pre-TH	27/168(16%)	9/60(15%)	26/91(26%)	-VHC vs mixta: 0,88 -Alcohol vs mixta: 0,11 -VHC vs alcohol:0,04
HTA pre-TH	21/169(12%)	4/60(7%)	18/105(17%)	-VHC vs mixta: 0,334 -Alcohol vs mixta: 0,06 -VHC vs alcohol: 0,28
Tabaco pre-TH	39/170(24%)	42/60(72%)	70/107(68%)	-VHC vs mixta:0,00 -Alcohol vs mixta:0,56 -VHC vs alcohol:0,00
IMC en el TH	26,3(11,4-46,8)	26,6(17,4-36,6)	26,2(16,9-58,3)	-VHC vs mixta: 0,93 -Alcohol vs mixta :0,81 -VHC vs alcohol:0,93
Bilirrubina(mg/dl)	2(0,4-29)	2,4(0,4-11,2)	2.8(0,4-15,8)	-VHC vs mixta: 0,36 -Alcohol vs mixta: 0,20 -VHC vs alcohol:0,01
Índice de Quick(%)	66(35-100)	55(17-98)	72.5(34-100)	-VHC vs mixta: 0,81 -Alcohol vs mixta: 0,07 -VHC vs alcohol:0,00
Creatinina(mg/dl)	0,9(0,3-7,4)	0,9(0,5-12,3)	0,9(0,3-5,4)	-VHC vs mixta: 0,58 -Alcohol vs mixta: 0,73 -VHC vs alcohol:0,45

HCC: hepatocarcinoma, DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión, IMC: índice de masa corporal, TH: trasplante hepático

4.1.3- Características de los donantes:

Los donantes del grupo de pacientes trasplantados por cirrosis mixta fueron más hombres que mujeres (73% en grupo mixto, frente a 59% p=0,05). La mediana de edad de los donantes en los trasplantados por cirrosis VHC fue de 47 años frente a 53 años en los trasplantados por etiología mixta y 45 años en los trasplantados por cirrosis por alcohol. No hubo diferencias en el porcentaje de donantes con esteatosis. La prevalencia de serología antiHBc positiva fue similar entre los grupos (Tabla 3).

Tabla 3: Características de los donantes según los 3 grupos de pacientes:

	VHC (n=170)	VHC+alcohol (n=60)	Alcohol (n=107)	P
Sexo (% varón)	101 (59%)	44 (73%)	71 (66%)	-VHC vs mixta: 0,05 -Alcohol vs mixta: 0,35 -VHC vs alcohol: 0,78
Edad (mediana, rango)	47(13-78)	53(15-74)	45(10-76)	-VHC vs mixta: 0,20 -Alcohol vs mixta: 0,69 -VHC vs alcohol:0,78
Esteatosis				
-no o mínima	152/168(90,5%)	52/58(90%)	55/64(86%)	-VHC vs mixta:0,85 -Alcohol vs mixta:0,53
-leve-grave	16/168(9,5%)	6/58(10%)	9/64(14%)	-VHC vs alcohol:0,31
IMC	25(18-70,7)	25,7(18,9-34)	25,3(18-43)	-VHC vs mixta: 0,67 -Alcohol vs mixta: 0,36 -VHC vs alcohol:0,86
antiHBc				
-positivo	18/128(14%)	7/47(15%)	13/99(13%)	-VHC vs mixta: 0,93 -Alcohol vs mixta: 0,83
-negativo	110/128(86%)	41/48(85%)	86/99(87%)	-VHC vs alcohol:0,81

IMC: índice de masa corporal

4.1.4- Características virológicas pre-trasplante:

El genotipo 1 fue más prevalente en los pacientes VHC que en los mixtos si bien, esta diferencia no alcanzó la significación estadística. La serología del VHB (anticuerpo anti core y anticuerpo antisuperficie) fue similar en los tres grupos de pacientes (Tabla 4). La distribución por genotipos en los dos grupos de pacientes se muestra en las figuras 3 y 4.

Tabla 4: Características virológicas pre y post-Trasplante Hepático:

	VHC (n=170)	VHC+alcohol (n=60)	Alcohol (n=107)	P
Genotipo				0,06
-1a o 1b	86/93(92,5%)	30/37(81%)		
-Resto	7/93(7,5%)	7/37(19%)		
AntiHBc pre-TH	37/134(28%)	14/51(27,5%)	12/60(20%)	-VHC vs mixta: 0,98 -Alcohol vs mixta: 0,33 -VHC vs alcohol:0,24
AntiHBs pre-TH	26/134(19%)	9/52(17%)	9/60(15%)	-VHC vs mixta: 0,74 -Alcohol vs mixta: 0,74 -VHC vs alcohol:0,46

AntiHBc: anticuerpo contra el core del virus de la hepatitis B, AntiHBs: anticuepo anti superficie del virus de la hepatitis B

Figura 2: Distribución por genotipos en los trasplantados por cirrosis VHC

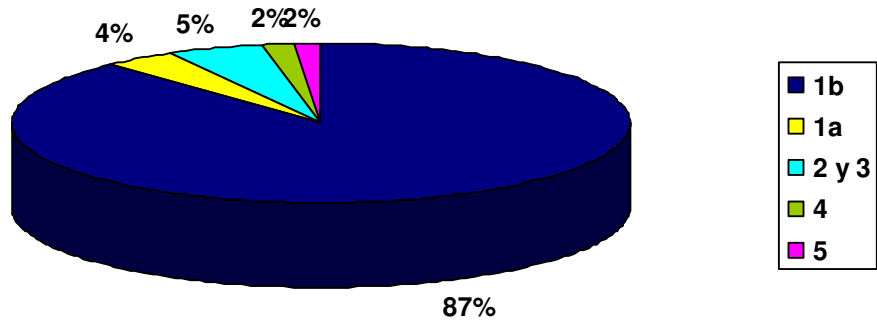
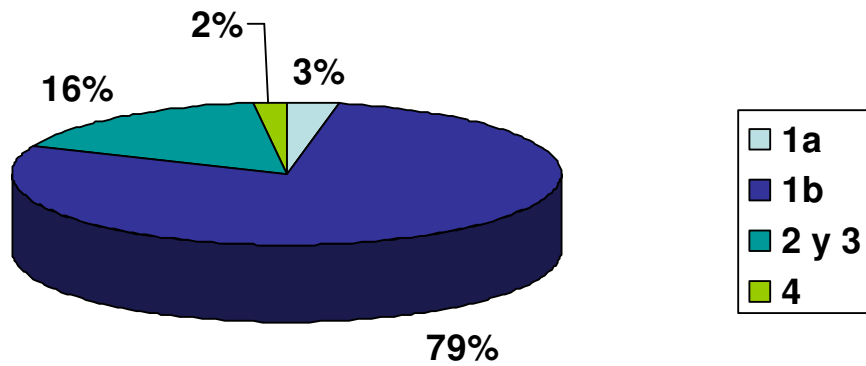


Figura 3: Distribución por genotipos en los trasplantados por etiología mixta (VHC+alcohol)



4.1.5- Características de la cirugía y post-cirugía inicial:

Los niveles séricos de aspartato aminotransferasa (AST) y de bilirrubina en la primera semana fueron mayores en el grupo de trasplantados por alcohol al compararlos con los trasplantados por cirrosis VHC y cirrosis mixta. Los niveles séricos de alanino aminotransferasa (ALT) y de gammaglutamiltranspeptidasa (GGT) en la primera semana fueron algo mayores en el grupo VHC frente al alcohol pero sin alcanzar la significación estadística. La estancia en reanimación fue menor en el grupo de pacientes trasplantados por etiología mixta al compararlo con los otros grupos (VHC vs mixto $p=0,06$, alcohol vs mixto: $0,01$). El tiempo de isquemia fría fue mayor en los pacientes con cirrosis alcohólica frente al VHC (mediana 375 en alcohol frente a 290 en VHC, $p=0,01$). No encontramos diferencias en la incidencia de síndrome de reperfusión, congestión operatoria, tiempo de isquemia caliente y la función inicial del injerto (Tabla 5).

Tabla 5: Características de la cirugía y post-cirugía inicial:

	VHC (n=170)	VHC+alcohol (n=60)	Alcohol (n=107)	p
Sd. reperfusión	27(16%)	9(15.5%)	20(19%)	-VHC vs mixta: 0,91 -Alcohol vs mixta: 0,61 -VHC vs alcohol:0,59
Congestión	74(47%)	25(46%)	41(43%)	-VHC vs mixta: 0,94 -Alcohol vs mixta: 0,67 -VHC vs alcohol:0,52
TIF(min)	290(45-775)	390(105-680)	375(115-790)	-VHC vs mixta: 0,13 -Alcohol vs mixta :0,63 -VHC vs alcohol:0,01
TIC(min)	35(14-255)	40(15-70)	35(15-90)	-VHC vs mixta: 0,44 -Alcohol vs mixta :0,40 - VHC vs alcohol:0,99
Función inicial injerto				
-bueno	95(78,5%)	29(76%)	22(88%)	-VHC vs mixta: 0,78 -Alcohol vs mixta :0,33
-disfunción	26(21,5%)	9(24%)	3(12%)	- VHC vs alcohol:0,41
AST 1ª semana UI/L	49(16-1945)	43(11-168)	52.5(17-136)	-VHC vs mixta: 0,93 -Alcohol vs mixta: 0,08 -VHC vs alcohol: 0,02
ALT 1ª semana UI/L	153(29-874)	159(35-477)	140(18-1022)	-VHC vs mixta: 0,97 -Alcohol vs mixta: 0,18 -VHC vs alcohol: 0,09
GGT 1ª semana UI/L	196(45-1057)	177(96-937)	170(79-500)	-VHC vs mixta: 0,26 -Alcohol vs mixta: 0,59 -VHC vs alcohol:0,07
Bilirrubina total 1ª semana (mg/dl)	3,9(0,9-30,6)	4,3(0,8-29,8)	5,9(1-34)	-VHC vs mixta: 0,38 -Alcohol vs mixta: 0,03 -VHC vs alcohol:0,00
Estancia reanimación (días)	3(1-98)	2(1-50)	3(1-61)	-VHC vs mixta: 0,06 -Alcohol vs mixta: 0,01 -VHC vs alcohol:0,265
Tiempo de hospitalización (días)	18(0-301)	16.5(0-51)	17(0-437)	-VHC vs mixta: 0,52 -Alcohol vs mixta :0,83 -VHC vs alcohol:0,26

TIF: tiempo de isquemia fría, TIC: tiempo de isquemia caliente, AST: aspartato

aminotransferasa, ALT: alaninoaminotransferasa, GGT: gammaglutamiltranspeptidasa, min: minutos

4.1.6- Evolución post-trasplante e inmunosupresión:

La duración de prednisona fue mayor en de trasplantados por cirrosis por alcohol frente a cirrosis por VHC y cirrosis mixta (mediana: alcohol: 391 días frente a VHC: 306 días y mixto: 311 días, $p=0,00$ y $p=0,02$ respectivamente).

No hubo diferencias en la incidencia de rechazo agudo celular, tratamiento del rechazo, número de bolos o inmunosupresión de inducción entre los grupos (Tabla 6).

Tabla 6: Evolución post-trasplante e inmunosupresión:

	VHC (n=170)	VHC+alcohol (n=60)	Alcohol (n=107)	p
Inmunosupresión				
inducción				
-Cya+pdn+/-aza	59	21	69	
-FK+pdn+/-aza	85	28	15	
-Cya+MMF+pdn	1	2	4	
-FK+MMF	1		3	
-FK+MMF+DZ	3	1	4	
-FK+BS+pdn	1			
-BS+MMF+pdn		1		
-FK+SRL+pdn	1		7	
-CS+SRL+pdn+MMF			1	
-CS+AZA+ATGAM	1		1	
Sobreinmunosupresión				
-Si	25(15%)	9(15.5%)	22(21%)	-VHC vs mixta: 0,95 -Alcohol vs mixta :0,37 - VHC vs alcohol:0,21
-No	144(85%)	49(84.5%)	84(79%)	
Ensayos				
	65/169(38,5%)	31/59(52,5%)	43/107(40%)	-VHC vs mixta: 0,06 -Alcohol vs mixta :0,12 - VHC vs alcohol:0,77
Rechazo				
	32/167(19%)	9/60(15%)	17/100(17%)	-VHC vs mixta: 0,47 -Alcohol vs mixta :0,74 - VHC vs alcohol:0,66
Tratamiento del rechazo				
	18%	12%	14%	-VHC vs mixta: 0,44 -Alcohol vs mixta :1 - VHC vs alcohol:0,41
Nº de rechazos				
	0(0-2)	0(0-1)	0(0-2)	-VHC vs mixta: 0,45 -Alcohol vs mixta :0,53 -VHC vs alcohol:0,92
Bolos de MP				
	17(10%)	4(7%)	8(12%)	-VHC vs mixta: 0,60 -Alcohol vs mixta :0,38 - VHC vs alcohol:0,69
Nº de bolos				
	0(0-5)	0(0-6)	0(0-3)	-VHC vs mixta: 0,62 -Alcohol vs mixta :0,34 -VHC vs alcohol:0,50
Duración pdn (días)				
	306(0-791)	311(0-1415)	391(0-846)	-VHC vs mixta: 0,81 -Alcohol vs mixta :0,02 -VHC vs alcohol:0,00

Cya: ciclosporina, FK: tacrolimus, pdn: prednisona, MMF: micofenolato mofetil, AZA: azatioprina, DZ: daclizumab, BS: basiliximab, MP: metilprednisolona, SRL: sirolimus

4.1.7- Complicaciones metabólicas post-trasplante, recidiva alcohólica y aparición de tumores de novo:

La hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia fueron más prevalentes en el grupo de pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica al compararlos con los trasplantados por cirrosis por VHC (HTA: Alcohol:61%,VHC:44%, $p=0,01$, diabetes mellitus: Alcohol: 38%, VHC: 25%, $p=0,04$, dislipemia: Alcohol: 38%, VHC: 17%, $p=0,00$). Los trasplantados por alcohol tuvieron más sobrepeso (valorado por IMC al 3^{er} año) que los trasplantados por VHC o por causa mixta (Alcohol: IMC:28,3%, mixto 25,8% y VHC: 26,7%, $p: 0,001$ y $p=0,001$ respectivamente). La ingesta de alcohol significativa y el desarrollo de tumores *de novo* también fue mayor en los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica que en los otros grupos (Tabla 7).

Tabla 7: Complicaciones metabólicas y recidiva alcohólica post-trasplante:

	VHC (n=170)	VHC+alcohol (n=60)	Alcohol (n=107)	P
DM post-TH	36/143(25%)	18/55(33%)	35/39(38%)	-VHC vs mixta: 0,28 -Alcohol vs mixta :0,55 - VHC vs alcohol:0,04
HTA post-TH	64/144(44%)	30/54(55,6%)	60/98(61%)	-VHC vs mixta: 0,16 -Alcohol vs mixta :0,50 - VHC vs alcohol:0,01
Dislipemia post-TH	20/116(17%)	14/51(27,5%)	34/90(38%)	-VHC vs mixta: 0,13 -Alcohol vs mixta :0,21 - VHC vs alcohol:0,00
Tumor de novo	10(6%)	2(3%)	14(13%)	-VHC vs mixta: 0,74 -Alcohol vs mixta :0,05 - VHC vs alcohol:0,04
IMC 3er año	26,7(18,5-37)	25,8(17,4-36,9)	28,3(15,7-39,4)	-VHC vs mixta: 0,76 -Alcohol vs mixta :0,00 -VHC vs alcohol:0,00
Recidiva alcohólica post-TH	4/139(3%)	4/49(8%)	15/83(18%)	-VHC vs mixta: 0,21 -Alcohol vs mixta :0,13 - VHC vs alcohol:0,00

DM: diabetes mellitus, HTA: hipertensión, IMC: índice de masa corporal, TH: trasplante hepático

4.1.8- Evolución histológica post-trasplante:

Para el análisis histológico, excluimos a 89 pacientes por los motivos especificados en la tabla 8. No encontramos diferencias en la incidencia de enfermedad histológica relevante (33,5% en VHC frente a 36,5% en mixta, $p=0,660$) ni en la aparición de hepatitis aguda (26% en VHC frente a 28% en mixta, $p=0,854$) entre los pacientes trasplantados por etiología VHC aisladamente frente a aquellos con doble etiología (Tabla 9).

Tabla 8: Pacientes excluidos para el análisis histológico:

Causas de exclusión	Número de pacientes (n=89)
-VHB de novo	10
-Re-TH	5
-Éxitus antes de 1er año	45
-No biopsias de protocolo	26
-Otras causas	3

VHB: virus de la hepatitis B

Tabla 9: Histología post-Trasplante Hepático:

	VHC (n=170)	VHC+alcohol (n=60)	p
Hepatitis aguda (% Si)	44/162(26%)	16/58(28%)	0,85
Tratamiento antiviral	31/170(18%)	19/60(32%)	0,03
F>1 1^{er} año	37/108(34%)	15/42(35%)	0,88
Enfermedad histologica relevante	54/121(45%)	22/49(45%)	0,9

F: fibrosis

4.1.9- Causas de muerte en los diferentes grupos:

La recidiva de la enfermedad como causa de muerte fue mayor en los trasplantados por cirrosis VHC y por cirrosis mixta que en los trasplantados por cirrosis alcohólica. Sin embargo, los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica fallecieron con mayor frecuencia por complicaciones derivadas de la inmunosupresión, fundamentalmente por sobre-inmunosupresión, siendo las principales causas la sepsis y los tumores de novo. Las causas sistémicas, frecuentemente relacionadas con factores de riesgo, tales como la diabetes, la obesidad e hipertensión arterial también fueron una causa frecuente de éxitus en los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica (Tabla 11).

Tabla 10: Causas de muerte según los grupos:

	VHC (n=95)	VHC+alcohol (n=21)	Alcohol (n=29)	P
Causas de muerte:				
-Recidiva enfermedad	44(46%)	9(45%)	3(10%)	-VHC vs mixta: 0,92
-Inmunosupresión	34(36%)	8(40%)	20(69%)	-Alcohol vs mixta :0,04
-Sistémicas	15(16%)	4(19%)	5(17%)	-VHC vs alcohol:0,00
-Quirúrgica	2(2%)	0	1(4%)	
Etiología del éxitus				
-Recidiva VHC	34(36%)	8(38%)	0	
-Recidiva CHC	11(12%)	1(5%)	1(3.5%)	
-Sépsis	26(27%)	7(33.5%)	7(24%)	
-RAC	1(1%)	0	1(3.5%)	
-Tumor de novo	6(6%)	2(9.5%)	9(31%)	
-Otros	17(18%)	3(14%)	11(38%)	

CHC: carcinoma hepatocelular, RAC: rechazo agudo celular

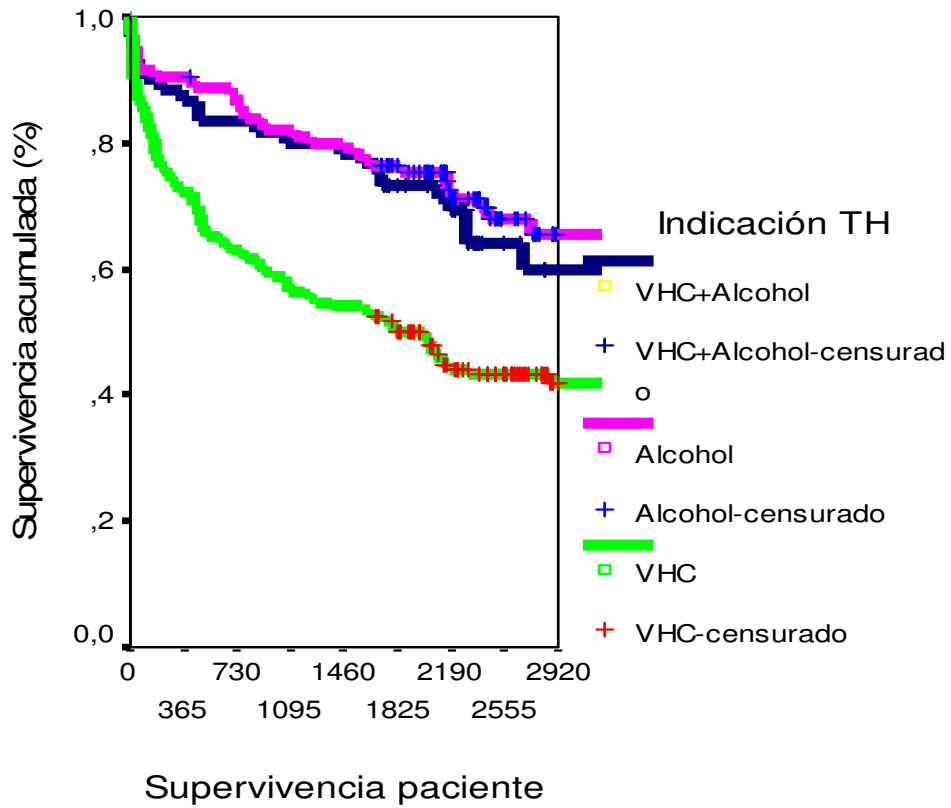
4.1.10- Supervivencia de los pacientes en los tres grupos:

En los VHC, la supervivencia al 1^{er}, 3^{er}, 5^o y 7^o año post-trasplante fue: 72%, 56%, 49% y 43%, respectivamente. En los VHC+alcohol, la supervivencia al 1^{er}, 3^{er}, 5^o y 7^o año post-trasplante fue: 86%, 80%, 73% y 63% respectivamente. En los cirróticos de causa alcohólica, la supervivencia al 1^{er}, 3^{er}, 5^o y 7^o año post-trasplante fue del 90%, 81%, 76% y 67%, respectivamente (**Figura 4**). Hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar los trasplantados por cirrosis VHC frente a los trasplantados por cirrosis de etiología mixta ($p=0,004$) (**Figura 5**) y los trasplantados por cirrosis VHC frente a cirrosis por alcohol ($p=0,000$) (**Figura 7**). No detectamos diferencias entre el grupo de alcohol frente al grupo mixto ($p=0,744$) (**Figura 6**).

4.1.11- Supervivencia del injerto en los tres grupos:

En los VHC, la supervivencia al 1^{er}, 3^{er}, 5^o y 7^o año post-trasplante fue: 71%, 54%, 48% y 43%, respectivamente. En los VHC+alcohol, la supervivencia al 1^{er}, 3^{er}, 5^o y 7^o año post-trasplante fue: 83%, 70%, 63% y 56%, respectivamente. En los cirróticos por alcohol, la supervivencia al 1^{er}, 3^{er}, 5^o y 7^o año post-trasplante fue: 89%, 81%, 77%, 67%, respectivamente (**Figura 8**). La supervivencia del injerto fue significativamente menor en los pacientes VHC al compararlo con los otros dos grupos.

Fig. 4: Curvas de supervivencia de los pacientes en los 3 grupos:



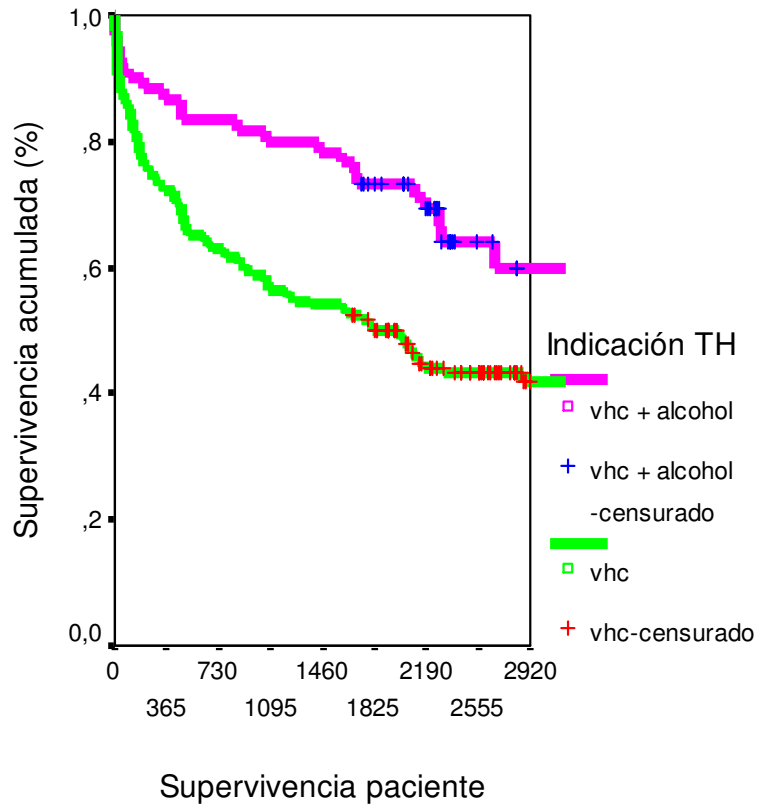
Supervivencia del paciente	1 ^{er} año post-TH	3 ^{er} año post-TH	5 ^o año post-TH	7 ^o año post-TH
VHC	72%	56%	49%	43%
VHC+alcohol	86%	80%	73%	63%
Alcohol	90%	81%	76%	67%

-VHC vs VHC+alcohol: p=0,004

-VHC vs alcohol: p=0,000

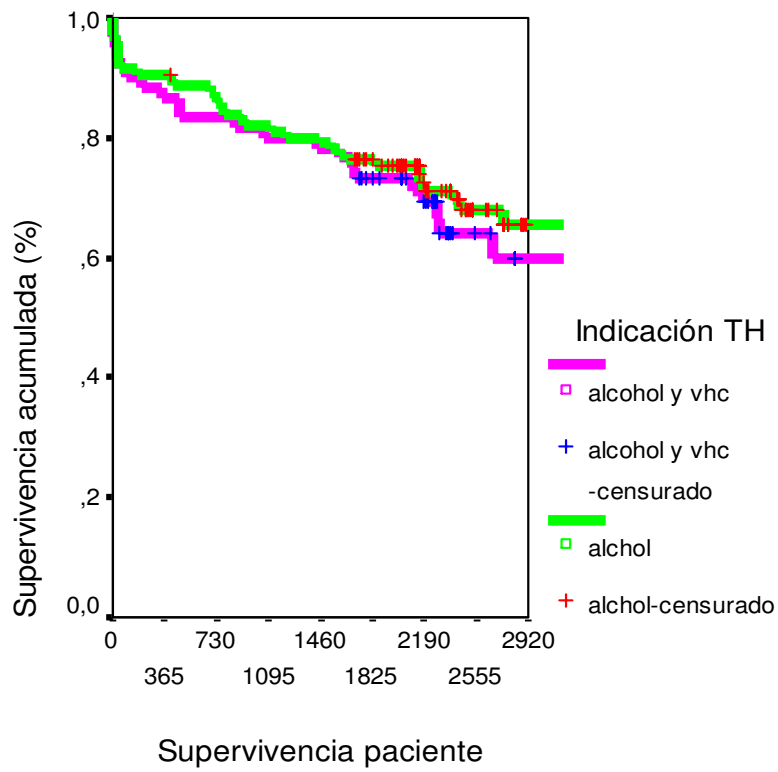
-Alcohol vs mixto: p=0,744

Fig. 5: Curvas de supervivencia de los pacientes del grupo de cirrosis VHC frente al grupo de cirrosis de etiología mixta (VHC+alcohol):



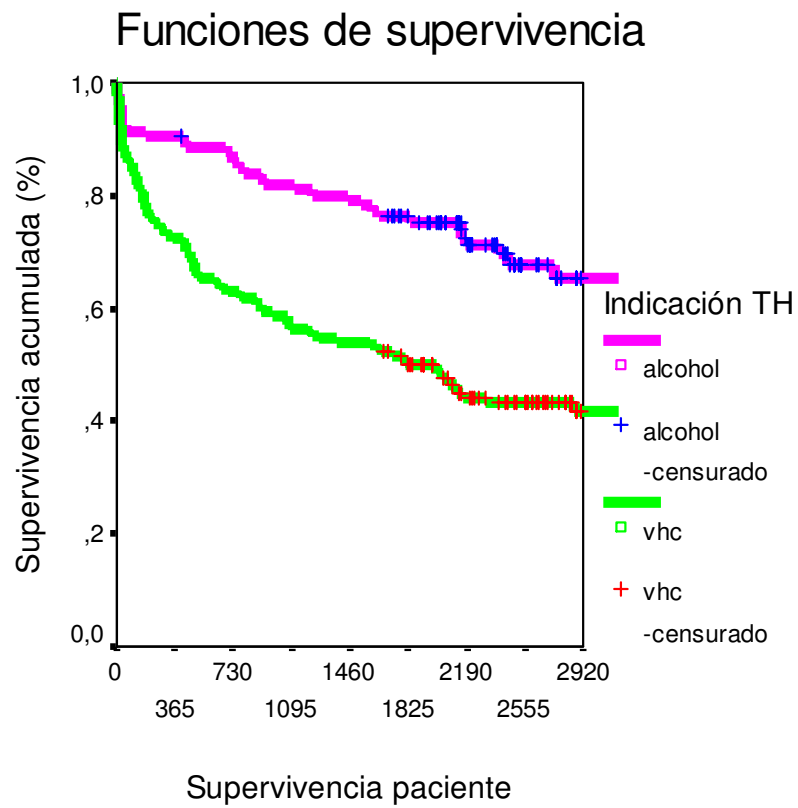
Cirrosis-VHC frente a Cirrosis- VHC+alcohol: $p=0,004$

Fig.6: Curva de supervivencia de los pacientes del grupo de cirrosis por alcohol frente a cirrosis de etiología mixta (VHC+alcohol):



Cirrosis-Alcohol frente a Cirrosis- VHC+alcohol: 0,744

Fig. 7: Curva de supervivencia de los pacientes del grupo de cirrosis por VHC frente a cirrosis por alcohol:



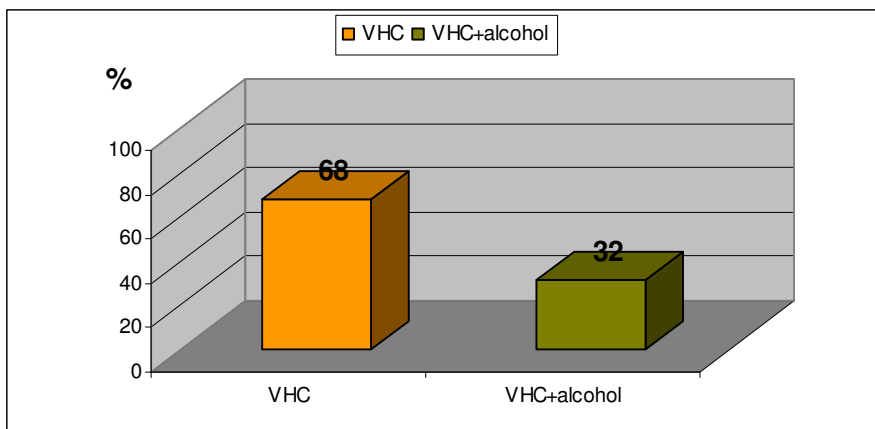
Cirrosis-VHC frente a Cirrosis-alcohólica: $p=0,000$

B) Resultados del segundo grupo estudiado: Pacientes trasplantados hepáticos por cirrosis VHC o VHC + alcohol y tratados con Interferón Pegilado+ ribavirina:

4.2.1- Respuesta virológica sostenida en relación al consumo de alcohol pre-trasplante en los pacientes tratados con Interferón o Interferón-Pegilado+ribavirina:

A partir de los resultados de nuestro trabajo anterior(26) que incluía a todos los pacientes tratados con Interferón o Interferón-Pegilado + ribavirina (Tabla 1) y en el que apreciamos una peor respuesta en el grupo de pacientes trasplantados por cirrosis mixta frente al grupo de pacientes trasplantados por cirrosis VHC, pero sin alcanzar la significación estadística (RVS en VHC 68% frente a 32%; $p=0,52$), (Figura 1), iniciamos el presente estudio en el que analizamos la eficacia y tolerancia del tratamiento con Interferón-Pegilado+ribavirina en pacientes con hepatitis C recurrente, comparando los resultados según la indicación de trasplante (cirrosis por VHC frente a cirrosis de etiología mixta, VHC+alcohol).

Figura 1: Respuesta virológica sostenida en relación al consumo de alcohol pre-trasplante.



P=0.52

Tabla 1: Características basales de los pacientes tratados con Interferón o Interferón-Pegilado (Liver Transpl. 2006;12:1067-1076):

Sexo (% hombres)	45(67%)
Edad en el tratamiento	54(30-67)
Genotipo (%1)	62(92,5%)
Tratamiento antiviral pre-trasplante	13(19%)
Historia de rechazo	14(22%)
Inmunosupresión	
-Ciclosporina	28(42%)
-Tacrolimus	39(58%)
Esteroides al comienzo del tratamiento	8(12%)
Tipo de INF	
-INF α +Rbv	31(46%)
-Peg α 2a+Rbv	23(34.5%)
-Peg α 2b+Rbv	13(19.5%)
Histología antes del tratamiento	
-Hepatitis aguda	4(6%)
-F=0	3(4.5%)
-F=1	15(23%)
-F=3	34(51%)
-F=4	9(13%)
Índice de masa corporal al inicio del tratamiento	26(17.5-38)
Tiempo desde el trasplante (meses)	17,1(1,86-132,6)
Tiempo desde la biopsia pre-tratamiento (días)	65(2-852)

INF: interferón, Rbv: ribavirina, Peg: pegilado, F: fibrosis

4.2.2- Características basales de los pacientes tratados con Interferón-Pegilado+ ribavirina:

Este estudio incluyó a 45 pacientes tratados con Peg-INF en combinación con ribavirina para el tratamiento de la hepatitis C recurrente (VHC:31, VHC+alcohol:14) entre Febrero de 2002 y Mayo de 2005. La mediana de edad al inicio del tratamiento fue menor en el grupo de pacientes de etiología mixta (61 años en VHC frente a 50.5 años en mixto; $p=0,06$), el porcentaje de varones fue mayor (100% frente a 61%; $p=0,01$) y el estadio de Pugh fue peor (VHC, mediana:8(5-12)), VHC+alcohol, mediana:10(6-13), $p=0,001$). El genotipo predominante fue el 1 (a o b) si bien este porcentaje fue mayor en el grupo de trasplantados por VHC que en los trasplantados por cirrosis mixta(90% frente a 71,5%, respectivamente). El porcentaje de hepatocarcinoma fue similar en ambos grupos (VHC: 54,8%, VHC+alcohol:56,3%). Un 6,7% de los pacientes VHC ya tenían cirrosis del injerto antes de iniciar el tratamiento. Este porcentaje alcanzó el 14% en el grupo de trasplantados por cirrosis mixta. La edad del donante fue mayor en el grupo mixto (39 años en VHC frente a 52 años en cirrosis mixta; $p=0,07$). La inmunosupresión de inducción no difirió entre los grupos (VHC: 52% con ciclosporina, VHC+alcohol:28,5%). La mayoría de los pacientes ya no llevaban tratamiento con corticoides al comienzo del tratamiento antiviral. La mediana de tiempo desde el trasplante hasta el tratamiento fue similar (488 frente a 510 días; $p=0,41$) (Tabla 2).

Tabla 2: Características basales según la indicación de trasplante en pacientes tratados con Interferón-Pegilado:

	VHC (n=31)	VHC+alcohol (n=14)	p
Tipo de pegilado			0,79
-Pegasys , Pega2b	19(61%)	8(57%)	
-Pegintron, Pega2a	12(39%)	6(43%)	
Hepatitis aguda pre-tratamiento	1(3%)	2(14%)	0,22
Historia de rechazo	5(16%)	2(14%)	1
Genotipo 1 a o b	28(90%)	10(71,5%)	0,10
Carga viral pre-Tto	714(22-7692310)	500.000(21400-770.000)	0,27
Sexo (% hombres)	19(61%)	14(100%)	0,01
Edad del donante(años)	39(17-69)	52(38-66)	0,07
Edad en el tratamiento(años)	61(40-68)	50,5(41-68)	0,06
Child pre-TH			
-A	11(35,5%)	1(7%)	0,09
-B	12(39%)	5(36%)	
-C	8(26%)	8(57%)	
Pugh	8(5-12)	10(6-13)	0,00
Tratamiento antiviral pre-trasplante	10(32%)	1(7%)	0,1
IS en el momento de empezar el tto			
-Ciclosporina			
-Tacrolimus	16(52%)	4(28,5%)	0,33
	15(48%)	10(71,5%)	
MMF al comienzo del tto	2(6,5%)	3(21,5%)	0,17
Corticoides al comienzo del tratamiento	5(16%)	1(7%)	0,65
Histología antes del tratamiento			1
-F=0 y 1	9(31%)	4(28,5%)	
-F=3 y 4	20(69%)	10(71,5%)	
Cirrosis pre-tto	2(6,7%)	2(14%)	0,58
Actividad histológica			0,779
-leve	2(7%)	0(0%)	
-moderada	11(34,5%)	6(43%)	
-grave	18(58,6%)	8(57%)	
IMC al inicio del tto	25,5(18-38)	26(17-36)	0,94
Tiempo desde el trasplante (días)	488(82-3978)	510(141-2244)	0,816
Tiempo desde la biopsia pre-tto hasta el tto (días)	40(7-852)	49(5-319)	0,74

TH: trasplante hepático, F: fibrosis, tto: tratamiento, IS: inmunosupresión, MMF: micofenolato, IMC: índice de masa corporal

4.2.3- Eficacia y tolerancia del tratamiento con Interferón-Pegilado + ribavirina según la indicación de trasplante:

La respuesta bioquímica, virológica y total sostenida fue similar en los dos grupos (45%, 52% y 48% en los VHC frente a 28,5%, 43% y 43% en VHC+alcohol, respectivamente). Un 53% y 43% de los VHC y VHC+alcohol suspendieron el tratamiento antes de tiempo por efectos adversos, fundamentalmente citopenias. La aparición de rechazo inducido ocurrió en 6 pacientes (5 en VHC y 1 en VHC+alcohol). El porcentaje de pacientes que utilizaron eritropoyetina (EPO) y Filgastrim fue similar. El porcentaje de pacientes que consiguió una reducción de la carga viral > de 2 logaritmos al 3er mes de haber iniciado el tratamiento también fue similar en los grupos (72.5% y 91% en VHC y VHC+alcohol respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3: Eficacia y tolerancia del tratamiento con Interferón-Pegilado+Ribavirina según la indicación de trasplante:

	VHC (n=31)	VHC+alcohol (n=14)	p
Duración de todo el tto(días)	353(60-391)	178,5(16-462)	0,39
Respuesta bioquímica al final del tratamiento	13(42%)	6(43%)	0,95
Respuesta virológica al final del tratamiento	23(74%)	8(57%)	0,25
Respuesta bioquímica sostenida	14(45%)	4(28,5%)	0,34
Respuesta virológica sostenida	16(52)%	6(43%)	0,59
Reducción CV > 2 log al 3^{er} mes	21(72,5%)	10(91%)	0,32
Respuesta viral al 1^{er} mes	6(33,3%)	5(55,6%)	0,27
Respuesta total sostenida	15(48%)	6(43%)	0,73
Ribavirina de mantenimiento	5(16%)	4(28,5%)	0,43
Suspensión INF antes de tratamiento	15(48%)	6(43%)	0,731
Suspensión riba antes de tiempo	17(55%)	5(36%)	0,260
Reducción de tratamiento	18(58%)	5(36%)	0,14
Reducción INF	10(32%)	4(28,5%)	1
Reducción ribavirina	16(52%)	1(7%)	0,01
Suspensión de tratamiento antes de tiempo	16(53%)	6(43%)	0,52
Rechazo inducido por tto	5(16,7%)	1(7%)	0,65
Utilización de EPO	11(35,5%)	3(23%)	0,45
Utilización de Filgastrim	9(29%)	3(23%)	1

TH: trasplante hepático, INF: interferón, EPO: eritropoyetina, CV: carga viral, tto: tratamiento

4.2.4- Variables pre-tratamiento (demográficas, analíticas, virológicas y en relación con el trasplante hepático, predictivas de respuesta virológica sostenida:

Mediante el análisis univariante, ninguna de las variables analizadas se asoció con la respuesta viral sostenida: demográficas (sexo, edad en el momento del tratamiento, edad del donante, IMC en el momento del tratamiento, alcohol pre-trasplante), tipo de Peg-interferón, variables relacionadas con el trasplante (historia de rechazo, inmunosupresión en el momento del tratamiento, micofenolato al comienzo del tratamiento, corticoides en el comienzo del tratamiento, gravedad histológica, Child y Pugh pre-trasplante, duración entre la biopsia pre-tratamiento y entre el trasplante y el tratamiento, tratamiento antiviral pre-trasplante, hepatitis aguda post-trasplante), variables analíticas pre-tratamiento (AST, ALT, GGT, Bilirrubina total, hemoglobina, leucocitos, plaquetas) (Tablas 4,5 y 6).

Tabla 4: Variables demográficas y en relación con el trasplante hepático predictivas de Respuesta Viroológica Sostenida antes del tratamiento:

	RS (n=21)	No RS(n=24)	p
Sexo			0,79
-Hombre (%) (n=33)	15(45,5%)	18(54,5%)	
-Mujer (%) (n=12)	6(50%)	6(50%)	
Edad en el momento del tratamiento(años)	51(40-68)	58(41-68)	0,36
Edad del donante(años)	46(17-76)	47(16-76)	0,27
Alcohol pre-TH(n=14)	6(43%)	8(57%)	0,73
IMC en el momento del tto	25(17-31)	26(20-38)	0,12
Tipo de Peg-INF			0,71
-Pegasys(n=27)	12(44%)	15(56%)	
-Pegintron(n=18)	9(50%)	9(50%)	
Historia de rechazo(n=7)	4(57%)	3(43%)	0,69
IS de base en el momento del tto			0,20
-ciclosporina(n=19)	11(58%)	8(42%)	
-tacrolimus(n=26)	10(38,5%)	16(61,5%)	
MMF al inicio del tto(n=5)	2(40%)	3(60%)	1
CTC al principio de Tto(n=6)	3(50%)	3(50%)	1
CHC (n=24)	11(46%)	13(54%)	0,90
Hepatitis aguda(n=3)	0(0%)	3(100%)	0,24
Fibrosis pre-tto			0,97
-F=0 y 1(n=13)	6(46%)	7(54%)	
-F=3 y 4(n=30)	14(47%)	16(53%)	
Cirrosis pre-tto(n=4)	2(50%)	2(50%)	1
Actividad necroinflamatoria pre-tratamiento			0,18
-leve(n=2)	0(0%)	2(100%)	
-moderada(n=16)	8(50%)	8(50%)	
-grave(n=25)	12(48%)	13(52%)	
Child pre-TH			0,63
-A(n=12)	7(58%)	5(42%)	
-B(n=17)	7(41%)	10(59%)	
-C(n=16)	7(44%)	9(56%)	
Pugh pre-tto	9(5-12)	8(5-13)	0,75
Duración entre TH y biopsia pre-tto (días)	401(70-3677)	480(122-4230)	0,43
Tiempo entre biopsia y tto (días)	49(5-369)	51(12-852)	0,73
Tiempo desde el TH hasta el tto (días)	537(122-3978)	504(82-2444)	0,41

IMC: índice de masa corporal, INF: interferón, Peg: pegilado, IS: inmunosupresión, MMF: micofenolato, CTC: corticoides, F: fibrosis, tto: tratamiento, CHC:carcinoma hepatocelular

Tabla 5: Variables virológicas predictivas de Respuesta virológica sostenida antes del tratamiento:

	RS (n=21)	No RS (n=24)	p
Tratamiento antiviral pre-TH (n=11)	5(45,5%)	6(54,5%)	0,93
Carga viral basal codificada(UI/ml)	519000(457-4035100)	531500(21400-7700000)	0,11
Genotipo			0,22
-1 a o b (n=38)	16(42%)	22(58%)	
-Otros (n=7)	5(71%)	2(29%)	

TH: trasplante hepático

Tabla 6: Variables analíticas predictivas de Respuesta Viroológica Sostenida antes del tratamiento:

	RS (n)	No RS (n)	p
AST pre-tto(UI/L)	140(11-538)	140(39-1519)	0,95
ALT pre-tto(UI/L)	166(26-611)	162(44-1547)	0,89
GGTpre-tto(UI/L)	180(23-523)	162(26-1516)	0,65
Bilirrubina pre-tto(mg/dL)	1.08(0.62-18)	1.5(0.6-30.5)	0,18
Hb pre-tto(g/dl)	14(12-16.7)	14(11-17)	0,59
Leucocitos pre-tto (X10 ³ /ml)	5550(2300-11000)	5000(2500-14000)	0,85
Plaquetas pre-tratamiento (X10 ⁹ /l)	127000(65000-195000)	138500(66000-243000)	0,60

AST: aspartato aminotransferasa, GPT: alaninoaminotransferasa, GGT: gammaglutamil transpeptidasa, FA: fosfatasa alcalina, Hb: Hemoglobina

4.2.5- Variables relacionadas con el tratamiento predictivas de respuesta virológica sostenida:

De las variables analizadas durante el tratamiento, la suspensión de tratamiento global antes de tiempo (33% en los pacientes con RVS frente a 65% en los no-RVS; $p=0,03$) al igual que la suspensión de Peg-INF antes de tiempo (29% en los RVS frente a 71% en los no-RVS, $p=0,02$) o de ribavirina antes de tiempo (32% en los RVS frente a 68% en los no-RVS, $p=0,05$) se relacionó con la ausencia de respuesta al tratamiento. Aquellos pacientes que llevaron una dosis total del tratamiento (en tiempo y dosis) mayor al 80% o una dosis mayor del 80% de Peg-interferón y mayor al 80% de ribavirina, alcanzaron mayor porcentaje de respuesta virológica sostenida (tabla 7).

La respuesta virológica precoz (PCR o amplicor negativa al 3^{er} mes) se asoció con la respuesta viral sostenida (70% en los pacientes con RVS frente a 30% en los no-RVS; $p=0,0001$). La reducción de la carga viral mayor de 2 logaritmos al 3^{er} mes se asoció con la respuesta viral sostenida (61% en RVS frente a 39% en no-RVS; $p=0,02$). Así, de 18 pacientes que no lograron una respuesta virológica precoz, sólo uno (5%) alcanzó una RVS, siendo el valor predictivo positivo de la respuesta virológica precoz de un 70% y el valor predictivo negativo de un 88%. La remisión virológica al final del tratamiento se asoció con la respuesta viral sostenida (68% en pacientes con RVS frente a 32% en los no-RVS; $p=0,001$). La remisión bioquímica al final del tratamiento se asoció con la respuesta viral sostenida (63% en pacientes con RVS frente a 37% en los no-RVS; $p=0,04$). El uso de eritropoyetina se asoció con la respuesta virológica sostenida (72% en los pacientes con RVS frente a 28,5% en los que no alcanzaron la RVS; $p=0,05$). La ALT al 1^{er} mes del tratamiento

fue inferior en aquellos que alcanzaron una RVS (RVS: 62 (12-161), no-RVS: 87(13-291)) pero no alcanzó significación estadística ($p=0,06$)(Tabla 8).

Tabla 7: Impacto de la dosis y duración del tratamiento con la Respuesta Viroológica Sostenida en los pacientes ambos grupos de pacientes:

	RS (n=21)	No RS(n=24)	p
Duración del tratamiento (días)	359(161-387)	207(16-462)	0,21
Suspensión de tratamiento antes de tiempo(n=22)	7(32%)	15(68%)	0,03
Suspensión INF antes de tiempo(n=21)	6(29%)	15(71%)	0,02
Suspensión Rbv antes de tiempo(n=22)	7(32%)	15(68%)	0,05
Reducción INF(n=14)	7(50%)	7(50%)	0,76
Reducción Rbv(n=17)	9(53%)	8(47%)	0,51
Reducción de tratamiento(n=23)	12(52%)	11(48%)	0,45
Porcentaje de dosis total los 3 primeros meses			0,49
->80% recomendada(n=21)	13(62%)	12(38%)	
-<80% recomendada(n=23)	7(35%)	10(65%)	
Porcentaje dosis INF los 3 primeros meses			0,18
->80% recomendada(n=30)	17(57%)	13(43%)	
-<80% recomendada(n=13)	4(31%)	9(69%)	
Porcentaje dosis Rbv los 3 primeros meses			0,05
->80% recomendada(n=25)	13(52%)	12(48%)	
-< 80% recomendada(n=17)	7(41%)	10(59%)	
Dosis de INF:			0,05
->80% recomendada(n=20)	13(65%)	7(35%)	
-<80% recomendada(n=23)	8(35%)	15(65%)	
Dosis de Ribavirina:			0,03
->80% recomendada(n=16)	11(69%)	5(31%)	
-<80% recomendada(n=26)	9(35%)	17(65%)	
Dosis total de tratamiento:			0,02
->80% recomendada(n=13)	10(77%)	3(23%)	
-<80% recomendada(n=32)	11(34%)	21(66%)	

INF: intererón, Rbv: ribavirina, tto: tratamiento

Tabla 8: Variables predictivas de Respuesta Viroológica Sostenida durante el tratamiento:

	RS (n=21)	No RS(n=24)	p
Carga viral negativa al primer mes (amplicor o PCR negativo)*	8(73%)	3(27%)	0,12
GOT(UI/L) 1^{er} mes	57(20-124)	62(21-312)	0,31
GPT (UI/L)1^{er} mes	62(12-161)	87(13-291)	0,06
GGT (UI/L)1^{er} mes	68(18-352)	218(23-5010)	0,14
Hb 1^{er} mes(g/dL)	11.5(7-16)	11.7(6.2-15)	0,75
Leucocitos 1^{er} mes (10X³ml)	3250(1200-7200)	3350(1200-11900)	0,83
Plaquetas 1^{er} mes (10X⁹l)	81000(37000-167000)	87000(27000-202000)	0,39
Respuesta virológica precoz (PCR o amplicor negativo al 3^{er} mes)(n=27)	19(70%)	8(30%)	0,00
Reducción de carga viral al 3er mes> 2log(n=31)	19(61%)	12(39%)	0,02
Remisión virológica al final del tratamiento(n=31)	21(68)%	10(32%)	0,00
Remisión bioquímica al final del tratamiento(n=19)	12(63%)	7(37%)	0,04
Uso de EPO(n=14)	10(71,5%)	4(28,5%)	0,05
Uso de Filgastrim(n=12)	5(42%)	7(58%)	0,62

AST: aspartato aminotransferasa, GPT: alaninoaminotransferasa, GGT: gammaglutamil transpeptidasa, EPO: eritropoyetina, Hb: hemoglobina, log:logaritmo, PCR:reacción en cadena de la polimerasa

*Dato disponible en 27 pacientes

4.2.6- Análisis multivariante:

En el análisis multivariante mediante regresión logística se incluyeron aquella variables que tenían una $p < 0,1$. De entre todas las analizadas, sólo la respuesta virológica precoz al 3^{er} mes se asoció con la RVS.

5-DISCUSIÓN:

1) Discusión del primer grupo estudiado: Evolución post-trasplante hepático de los pacientes con cirrosis de causa mixta (VHC + alcohol). Comparación con los grupos de causa única:

La evolución post-trasplante en los pacientes con hepatitis C viene condicionada por la recidiva viral post-trasplante, circunstancia que tiene un gran impacto en la supervivencia a medio y largo plazo(15, 119, 186). En los pacientes trasplantados por alcohol, la evolución post-trasplante es aceptable. En estos pacientes, se produce recidiva alcohólica en un porcentaje no despreciable de casos. Sin embargo, esta recidiva de ingesta alcohólica no parece mermar de forma significativa la supervivencia del paciente ni del injerto(187-189). Hasta la fecha, existen pocos datos en la literatura en relación a la evolución de los pacientes trasplantados por causa mixta (VHC+alcohol). El conocimiento de la historia natural post-trasplante en este grupo de pacientes es importante en vistas a conocer sus expectativas previamente al trasplante así como conocer las posibles complicaciones posteriores.

Muchos trabajos han intentado definir en los pacientes trasplantados por VHC aquellas variables que se asocian con una peor evolución. Entre estas, destacan las relacionadas con el donante (edad, sexo, esteatosis), con la cirugía (tiempos de isquemia), y las del post-trasplante, tales como el desarrollo de una fase de hepatitis aguda clínicamente manifiesta, la duración hasta la hepatitis aguda, o el exceso de inmunosupresión etc. Pese a que, en la gran mayoría de trabajos, el antecedente de ingesta de alcohol pre-trasplante no se ha asociado con una peor evolución, pocos trabajos han incluido esta variable

entre aquellas potencialmente determinantes de la evolución post-trasplante, y no existe hasta la fecha ningún estudio amplio que haya analizado con detalle el curso post-trasplante de este grupo especial de pacientes trasplantados por enfermedad hepática de causa mixta. Además, en la mayoría de los trabajos, no se ha evaluado de forma exhaustiva el consumo de alcohol antes del trasplante en los pacientes infectados por el VHC. Por todo lo anteriormente expuesto, nos pareció interesante realizar un estudio detallado de estos pacientes como grupo aparte de los que se trasplantan por cirrosis VHC aisladamente. La existencia de un centro de trasplante muy activo con un número elevado de pacientes trasplantados por las tres etiologías (VHC, alcohol, y causa mixta) junto al hecho de haber incluido en nuestro protocolo de seguimiento la realización de biopsias de protocolo en los pacientes trasplantados constituyen, a nuestro parecer, los dos puntos fuertes de este estudio.

Nuestro objetivo fue analizar los resultados del trasplante en este grupo específico de pacientes y compararlo con el grupo de pacientes trasplantados por enfermedad de etiología aislada (VHC o alcohol).

Los resultados más relevantes de este estudio se resumen en los siguientes puntos:

- 1) En un 26% de los pacientes trasplantados por cirrosis secundaria al VHC existe un antecedente de consumo de alcohol relevante que, en parte, condicionó la evolución de la enfermedad antes del trasplante. Por otra parte, un 36% de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica tienen una infección crónica por VHC asociada.

(2) La supervivencia post-trasplante es significativamente menor en el grupo de pacientes trasplantados por VHC que en el grupo de pacientes trasplantados por alcohol o en el grupo mixto.

(3) La lesión histológica post-trasplante, es decir la progresión de la hepatitis C recurrente, parece ser similar en los pacientes del grupo VHC y del grupo mixto.

(4) La mayoría de las complicaciones metabólicas, tales como la hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia se desarrollan con mayor frecuencia en el grupo de pacientes trasplantados por alcohol que en el resto de pacientes.

(5) Al igual que con las complicaciones metabólicas, el desarrollo de tumores *de novo* es más frecuente en los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica que en los trasplantados por cirrosis por VHC o cirrosis de etiología mixta. Al comparar el grupo de pacientes trasplantados por etiología aislada por VHC frente a etiología mixta, la prevalencia de tumor *de novo* fue mayor en el grupo de cirrosis por VHC.

En relación a las **características basales** de los tres grupos de pacientes, nos parece interesante destacar los siguientes aspectos:

(a) En el grupo de etiología mixta, apreciamos que la edad en el momento del trasplante fue significativamente menor que en el resto de los grupos. Igualmente destacaba que este grupo tenía una peor situación clínica, con un mayor índice de Child-Pugh, cifras más altas de bilirrubina y menor índice de Quick, todo ello probablemente debido a una progresión de la enfermedad hepática más acelerada y grave en presencia de dos etiologías. Estos

resultados son equiparables a los obtenidos en el estudio de Dahr et al(18) En este estudio se incluyeron 107 pacientes trasplantados, realizándose 4 subgrupos (VHC:N=31, Alcohol,N=24, VHC+alcohol,N=11, Otras, N=41). Las características basales de los 4 grupos fueron similares a excepción de la edad en el momento del trasplante y la distribución por sexos. La edad fue menor en el grupo trasplantado por etiología mixta (VHC+alcohol, mediana=43,2 años(36-64), VHC, mediana 49,9 años(36-66), alcohol, mediana=50,8 años(29-68). El sexo masculino fue más frecuente en los grupos con etiología alcohólica.

(b) El hepatocarcinoma es un tumor cuya prevalencia ha aumentado de forma muy significativa en los últimos años de forma paralela al aumento de casos de hepatitis C(70, 190). Se trata de un tipo de cáncer cuyo principal factor de riesgo es la existencia de un hígado cirrótico subyacente, predominantemente si esta cirrosis es secundaria a la infección crónica por el VHB o el VHC. Esto permite explicar el segundo hallazgo de interés de nuestro estudio, a saber, la mayor incidencia de hepatocarcinoma en los pacientes trasplantados que estaban infectados por el VHC (grupo VHC y grupo mixto) frente a los pacientes trasplantados por alcohol, debido a la capacidad carcinogénica del VHC.

(c) Diversos trabajos han demostrado que el tabaquismo se asocia de forma importante con la dependencia al alcohol. En general, los pacientes con cirrosis alcohólica y aquellos con cirrosis de causa mixta (VHC+alcohol) tenían con mayor frecuencia entre sus antecedentes una historia de tabaquismo crónico frente a los pacientes con cirrosis por VHC.

(d) El alcoholismo también se asocia a malnutrición y, aunque el porcentaje con un estado nutricional regular-malo fue mayor en los pacientes con antecedente de alcoholismo, no alcanzó la significación estadística al compararlos con el grupo de pacientes con cirrosis VHC. El criterio de malnutrición, no obstante, fue un criterio clínico basado exclusivamente en el punto de vista del médico que atendía habitualmente al paciente, y no un criterio basado en parámetros estrictos analíticos y de exploración, por lo que estos resultados deberían confirmarse en estudios específicos destinados a evaluar el estado nutricional en pacientes candidatos a trasplante hepático.

(e) La hipertensión arterial es otra de las complicaciones del alcoholismo(191, 192). Esto permite explicar la mayor prevalencia de esta complicación metabólica en los pacientes con antecedentes de alcoholismo en comparación con los pacientes cuya etiología de la cirrosis fue únicamente la infección crónica por el VHC.

Los resultados en cuanto a la **supervivencia post-trasplante** apoyan, en gran medida, los resultados de estudios previos, incluidos los nuestros, a saber, la peor supervivencia de los pacientes infectados por el VHC frente a otros grupos, fundamentalmente el grupo de pacientes trasplantados por cirrosis enólica. Destaca, en nuestro estudio, el hallazgo de un comportamiento similar, en cuanto a supervivencia, entre los pacientes trasplantados por cirrosis de etiología mixta frente a aquellos trasplantados por cirrosis alcohólica. Aunque los pocos datos de la literatura son similares a los nuestros(16, 19), estos hallazgos contrastan con nuestra hipótesis inicial de trabajo. En efecto, nosotros consideramos como hipótesis de estudio que el pronóstico sería peor

en los pacientes del grupo de etiología mixta frente al grupo alcohol y, posiblemente similar al de los pacientes trasplantados por VHC aisladamente. El desarrollo de hepatitis C recurrente en todos los pacientes infectados por el VHC fue nuestra base racional para establecer esta hipótesis de trabajo. Sin embargo, y en contra de lo que cabía esperar por los resultados de supervivencia, la hepatitis C recurrente progresó de forma similar en aquellos trasplantados por cirrosis de causa mixta frente a los que se trasplantaron por una cirrosis secundaria al VHC aisladamente. Cabe destacar que pese a la similitud en los hallazgos histológicos durante el seguimiento, el tratamiento antiviral se utilizó con mayor frecuencia en el grupo de trasplantados por cirrosis mixta frente al grupo de etiología VHC (32% vs 18% ;p= 0,03). Ello se deba probablemente a que, en general, los pacientes de este grupo eran más jóvenes, y por lo tanto, presumiblemente más predispuestos (tanto por motivación del paciente como del propio médico) a recibir un tratamiento antiviral considerado altamente tóxico y difícil de tolerar. Este hecho podría justificar, en parte, la mayor supervivencia de este grupo de pacientes frente a aquellos trasplantados por cirrosis VHC aisladamente.

En cuanto a las variables implicadas en el curso de la enfermedad recurrente, analizamos todas aquellas que, en estudios previos, habían determinado, en cierto modo, la historia natural de la hepatitis C del injerto. Al analizar las características de la cirugía en los tres grupos de pacientes, no encontramos diferencias en las variables analizadas, tales como el tiempo de isquemia fría o caliente y la función inicial del injerto. En cuanto a aquellas obtenidas durante el post-trasplante, ninguna de las variables analizadas difirió de forma significativa entre los dos grupos. La inmunosupresión excesiva es un

factor que se ha asociado con el desarrollo de una hepatitis recurrente agresiva en los trasplantados por VHC(193). En nuestro estudio, sin embargo, el porcentaje de pacientes con sobreinmunosupresión no difirió entre los grupos. Finalmente, tampoco evidenciamos diferencias significativas entre los dos grupos en las variables obtenidas antes del trasplante, que podrían asociarse con el curso de la hepatitis C recurrente. Solamente, destacar la edad más joven de los pacientes del grupo mixto, factor que, hoy por hoy, no parece tener influencia en la historia natural de la hepatitis C recurrente, pero que si se ha asociado en diversos estudios de pacientes trasplantados infectados por el VHC con una mayor supervivencia. Desafortunadamente, al no haber dispuesto de una seroteca adecuada, no pudimos analizar con detalle el impacto potencial de la carga viral en el momento del trasplante sobre la evolución de la hepatitis C recurrente y, sobre todo, no pudimos evaluar si existían diferencias de viremia entre los dos grupos. Además, es conocido que el tipo de diseño, estudio retrospectivo, tiene limitaciones en cuanto a la fiabilidad de sus resultados, y es factible que pudieran existir sesgos en el análisis de datos sobre la ingesta de alcohol antes y después del trasplante.

Otros aspectos del post-trasplante que nos parecen de interés hacen referencia a las **complicaciones metabólicas**, el desarrollo de **tumores de novo**, la **ingesta de alcohol** (recidiva y *de novo*), y finalmente la **estancia hospitalaria**, indicador indirecto del gasto ocasionado por el trasplante.

(a) En relación con las complicaciones metabólicas, cabe destacar una mayor incidencia de hipertensión arterial y de dislipemia en los pacientes con antecedentes de alcoholismo, sobre todo en aquellos con mayor tendencia al

sobrepeso. Estos resultados confirman datos de la literatura en los que se evidencia una asociación entre alcoholismo y la mayoría de complicaciones metabólicas aterogénicas, tales como la hipertensión, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, la obesidad y la diabetes mellitus. Curiosamente, pese a que en los datos de la literatura, se ha descrito la existencia de una asociación entre hepatitis C y diabetes mellitus tanto pre-trasplante(194, 195) como post-trasplante(196, 197), la prevalencia de diabetes antes y después del trasplante fue mayor en el grupo de los pacientes con cirrosis enólica al compararlos con el grupo de etiología VHC.

(b) Las situaciones de inmunodeficiencia primarias o adquiridas como es la situación del enfermo trasplantado son un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias. La incidencia de tumores de novo en pacientes trasplantados se sitúa entre un 3% y un 16%(198-202), porcentaje superior al de la población general, siendo responsable de un 25% de las muertes acontecidas en los tres primeros años post-trasplante(203). En general el grupo de pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica tienen una mayor incidencia de tumores que el resto de etiologías, siendo los más frecuentes los tumores sólidos de orofaringe y los de pulmón y en el grupo de pacientes trasplantados por VHC, existe una mayor incidencia de tumores hematológicos del tipo de linfomas. La incidencia de tumores de novo en el presente estudio fue mayor en los pacientes trasplantados por cirrosis por alcohol que en el resto de grupos.

(c) Tal como se esperaba, el grupo de pacientes con mayor incidencia de ingesta de alcohol significativa tras el trasplante fue el grupo de trasplantados por cirrosis enólica (recidiva alcohólica post-trasplante). Esta recidiva fue menor en el grupo de pacientes con etiología mixta, ya que posiblemente en un

número importante de estos, la ingesta de alcohol pre-trasplante no cumplía unos criterios de dependencia alcohólica aunque si que existía un abuso en el consumo. Cabe destacar que, aunque, no muy significativa, descubrimos una ingesta relevante de alcohol post-trasplante en un pequeño grupo de pacientes trasplantados por cirrosis VHC aisladamente. En estos casos, y teniendo en cuenta la elevada prevalencia de infección por VHC en los pacientes con antecedentes de alcoholismo, es probable que esta ingesta ya existiese antes del trasplante pero que no la hubiésemos diagnosticado durante la evaluación pre-trasplante. Otra alternativa es el desarrollo *de novo* de ingesta relevante de alcohol tras el trasplante en este pequeño grupo, motivado por causas externas, no identificadas en este estudio.

(d) En general la estancia hospitalaria fue similar en los tres grupos de pacientes. La estancia en reanimación, sin embargo, fue menor en el grupo mixto, lo cual probablemente pueda atribuirse a la menor edad de este grupo.

Así pues, en el grupo de pacientes trasplantados por cirrosis de etiología mixta, es probable que el alcohol pre-trasplante haya condicionado en gran medida la progresión de la enfermedad hepática. Tras el trasplante, y al desaparecer este factor en la gran mayoría de los pacientes, el curso de la enfermedad recurrente está condicionado por la interacción entre el VHC y su nuevo entorno, destacando en esta interacción el papel de la inmunosupresión, el nuevo hígado y los factores relacionados con el trasplante. Esta interacción es posiblemente la misma que acontece en los pacientes en los que no ha existido un antecedente de alcohol antes del trasplante, lo que explicaría que en ambos grupos, la progresión histológica de la hepatitis C del injerto fuera

similar. Podemos especular sobre las razones que explican la mayor supervivencia del grupo mixto frente al grupo de pacientes VHC. Es posible que la edad más joven, junto a una discreta mejor función inicial del injerto (sin alcanzar significación estadística), y una mayor tasa de pacientes tratados con antivirales expliquen, en parte, nuestros hallazgos sobre la supervivencia tanto del injerto como del paciente.

En conclusión, la supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis VHC fue menor que la de los pacientes trasplantados por cirrosis etílica o por cirrosis VHC+alcohol. La historia natural de la hepatitis C recurrente siguió un curso similar en los pacientes trasplantados por cirrosis VHC frente a los trasplantados por cirrosis de causa mixta. Las posibles razones que explican la mayor supervivencia de los pacientes del grupo mixto frente al grupo VHC son la edad más joven y el hecho de que un mayor porcentaje de pacientes fueran sometidos a tratamiento antiviral. Se necesitan, no obstante, más estudios con un buen seguimiento virológico, y no solamente histológico para aclarar los aspectos dudosos de nuestro estudio. La mayoría de complicaciones metabólicas, tales como la hipertensión, la dislipemia, la diabetes mellitus y el sobrepeso, al igual que los tumores *de novo* fueron más frecuentemente diagnosticados en los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica que en los otros grupos.

2) Discusión del segundo grupo estudiado: Pacientes trasplantados hepáticos por cirrosis VHC o VHC + alcohol y tratados con Interferón Pegilado+ ribavirina:

Debido al impacto que tiene la re-infección del VHC en los pacientes trasplantados infectados por el VHC, muchos grupos de trasplante han y están estudiando las posibles estrategias destinadas bien a prevenirla, bien a disminuir sus consecuencias. Al no disponer de métodos eficaces para prevenir la reinfección del injerto, el tratamiento pre-trasplante es la única estrategia disponible para evitar la infección del injerto por el VHC. Desafortunadamente, esta estrategia es eficaz un número muy limitado de pacientes, tanto por la escasa aplicabilidad del tratamiento antiviral en los pacientes en lista de espera de trasplante hepático por su mala situación general, como por la baja eficacia el mismo, posiblemente causada por la baja adherencia al tratamiento en relación con los numerosísimos efectos adversos que condicionan de forma muy frecuente la reducción e incluso suspensión prematura del tratamiento. En un intento de mejorar el pronóstico de los pacientes con hepatitis C recurrente, la mayoría de autores aboga por utilizar el tratamiento antiviral en el post-trasplante, generalmente a partir del sexto mes del mismo. En el único trabajo aleatorizado realizado por el grupo de Samuel y colaboradores, se incluyeron pacientes tratados con interferón estándar y ribavirina tras el trasplante lográndose una respuesta viral sostenida en 21% de éstos(162). Posteriormente, 6 trabajos han sido publicados con un número de pacientes mayor de 20 tratados con la forma pegilada de interferón en combinación con ribavirina (tratamiento hoy por hoy, considerado el “gold standard” en los pacientes inmunocompetentes con hepatitis crónica C)(26, 165-167, 204, 205).

En estos trabajos, la respuesta virológica sostenida ha oscilado entre 31 y 45%. En el artículo de nuestro grupo publicado recientemente sobre la respuesta al tratamiento antiviral con interferón o interferón-pegilado y ribavirina en los pacientes trasplantados, obtuvimos una respuesta virológica sostenida del 50% en los tratados con Peg-interferón+ribavirina frente a tan sólo un 13% en los tratados con interferón estándar+ribavirina, resultados discretamente inferiores cuando utilizamos interferón estándar y discretamente superiores al utilizar interferón pegilado respecto a los resultados de otros trabajos publicados(26). Los factores que se han asociado con la eliminación del virus de forma sostenida en los pacientes no trasplantados han sido el uso de Peg-interferón, el genotipo no 1, la ausencia de fibrosis 3 o cirrosis, una carga viral baja, una caída de la carga viral superior a 2 logaritmos a los 3 meses de haber iniciado el tratamiento (respuesta virológica precoz) y la adherencia al mismo. En el trabajo de nuestro grupo, los factores que se asociaron, en el análisis multivariante, con una eliminación del virus en los pacientes trasplantados, sólo la respuesta virológica precoz a los 3 meses de tratamiento se asoció con la respuesta virológica sostenida. Sin embargo en el análisis univariante, los pacientes que recibieron al menos el 80% de la dosis recomendada durante al menos el 80% del tiempo recomendado (es decir, adherencia al tratamiento) así como el uso de eritropoyetina se asociaron con una respuesta virológica sostenida.

En el trabajo actual, y teniendo en cuenta los antecedentes descritos en la literatura sobre la peor respuesta al tratamiento en los pacientes inmunocompetentes con consumo de alcohol activo(182, 183, 185), nos centramos en evaluar la respuesta al tratamiento con Peg-interferón + ribavirina

en el grupo de pacientes trasplantados por VHC frente a aquellos trasplantados por cirrosis de causa mixta (VHC+ alcohol) tratados entre Febrero de 2002 y Mayo de 2005. Al analizar las características basales de ambos grupos, las únicas variables que difirieron fueron el sexo, con una mayor proporción de varones en el grupo mixto (61% vs 100%; $p=0,01$) y el estadio de Pugh pre-trasplante (8 (5-12) en VHC y 10 (6-13) en los mixtos; $p=0,00$) traduciendo lo ya descrito anteriormente sobre la situación más deteriorada de los pacientes del grupo mixto en el momento del trasplante. El porcentaje de pacientes infectados por el VHC genotipo 1 a o b fue mayor en el grupo de trasplantados por VHC que en el grupo mixto, si bien no alcanzó la significación estadística (90% frente a 71,5%; $p=0,10$). Esta diferencia no significativa se podría explicar por la mayor asociación de este grupo (grupo mixto) con otro tipo de abuso de sustancias tóxicas, lo cual podría haber favorecido la infección por genotipos diferentes al 1, tal como se ha descrito en la literatura. Otras diferencias entre ambos grupos que tampoco alcanzaron la significación estadística fueron la edad tanto del paciente como del donante. Los pacientes del grupo mixto fueron más jóvenes en el momento de iniciar el tratamiento, probablemente porque se trasplantaron a edades más jóvenes (ver sección I). La edad del donante, por el contrario fue mayor, en los pacientes del grupo mixto. También se puede apreciar una tendencia en cuanto al tratamiento antiviral pre-trasplante sin alcanzar la significación estadística, existiendo un mayor número de pacientes del grupo VHC que había sido tratado con antivirales (32% en VHC frente a 6% en el grupo mixto; $p= 0,07$). Esto posiblemente traduzca una menor tendencia a tratar a los pacientes del grupo mixto debido al consumo de alcohol.

Al analizar el objetivo primario, la respuesta total (bioquímica y virológica) sostenida, no apreciamos ninguna diferencia significativa entre los grupos (respuesta sostenida global 48% en VHC frente a 43% en VHC+alcohol; $p=0,73$). Las variables que se asociaron con la respuesta total sostenida en ambos grupos de pacientes fueron, la suspensión de tratamiento antes de tiempo (33% en respondedores vs 65% en no respondedores; $p=0,03$) así como la suspensión de Peg-interferón y ribavirina antes de tiempo ($p=0,023$ y $0,05$ respectivamente). Los pacientes que recibieron una dosis mayor del 80% de la recomendada de peg-interferón y de ribavirina y una dosis y duración del tratamiento mayor del 80% de la recomendada, alcanzaron mayor respuesta que los que no cumplieron esta adherencia al tratamiento. La importancia de la adherencia al tratamiento es un hecho plenamente descrito en los individuos inmunocompetentes, pero poco analizado en el contexto del trasplante hepático. Así, en nuestro estudio, de los 13 pacientes que recibieron más del 80% de la dosis recomendada de tratamiento antiviral durante al menos el 80% del tiempo recomendado, 10 (es decir un 77%) alcanzó una RVS; por el contrario, de los 32 que no recibieron el tratamiento óptimo, sólo 11 (es decir un 34%) alcanzó una RVS. Este hallazgo, si se confirma en estudios más amplios, nos debería estimular a utilizar todas las herramientas a nuestro alcance para favorecer la adherencia al tratamiento, si es necesario con la ayuda de otros fármacos tales como factores estimulantes del crecimiento (filgastrim y eritropoyetina) y antidepresivos/ansiolíticos. Cabe destacar, que al igual que en el trabajo publicado recientemente, el uso de eritropoyetina se relacionó con un mayor porcentaje de respuesta sostenida ($p=0,05$).

A diferencia de lo descrito en la población inmunocompetente, no encontramos diferencias de respuesta estadísticamente significativas según el genotipo infectante, aunque si una tendencia a una mayor tasa de respuesta virológica sostenida entre los pacientes infectados por VHC genotipo distinto al 1. Es posible que el tamaño muestral no haya sido suficiente, sobre todo, en el número de pacientes infectados por genotipos distintos al 1. Teniendo en cuenta la elevada tasa de efectos adversos y la dificultad para finalizar el tratamiento antiviral en la población de pacientes trasplantados con un porcentaje no despreciable de interrupción prematura del tratamiento (16(53%) en el grupo VHC y 6(43%) en el grupo de etiología mixta), sería interesante definir variables que o bien antes o muy precozmente tras iniciar el tratamiento, predigesen con relativa fiabilidad la respuesta al tratamiento. Desafortunadamente, ninguna de las variables obtenidas antes del tratamiento antiviral se asoció de forma significativa con la respuesta sostenida virológica. No nos fue, por tanto, posible crear un modelo de predicción basado en variables pre-tratamiento. Este sería de gran utilidad al permitir evitar el tratamiento en aquellos pacientes con nulas o muy bajas probabilidades de respuesta, y por el contrario, focalizar el mismo en aquellos con altas posibilidades de éxito. Sin embargo, y teniendo en cuenta la asociación entre respuesta virológica precoz y eficacia al final del tratamiento, podemos predecir a los 3 meses de tratamiento la probabilidad de éxito o fracaso del mismo. Así, los pacientes con viremia negativa por técnicas de PCR o amplicor o con disminución de la carga viral al menos de 2 logaritmos respecto a la basal o pre-tratamiento, tienen una alta posibilidad de responder al tratamiento de forma sostenida (70%). Por el contrario, la probabilidad de obtener una

respuesta virológica sostenida es prácticamente nula en los pacientes que no alcanzan esta respuesta virológica precoz (7%), por lo que, en ausencia de estudios que demuestren otro tipo de beneficio en los pacientes que continúan con el tratamiento (por ejemplo, mejoría histológica en ausencia de respuesta virológica), el tratamiento antiviral debería suspenderse en estos casos, sobre todo en aquellos con pobre tolerancia y escasa lesión histológica de inicio. Igualmente, cabe destacar que en la población trasplantada la obtención de una respuesta virológica al final del tratamiento es prácticamente sinónimo de respuesta virológica sostenida tras su finalización. Todos estos hallazgos son extraordinariamente importantes, ya que nos van a permitir estimular y animar al paciente en caso de haber obtenido una respuesta virológica precoz, y por el contrario, evitar un tratamiento costoso y altamente limitante por los numerosos efectos secundarios, incluido el rechazo del injerto, en caso de no haber obtenido dicha respuesta precoz.

En conclusión, la respuesta al tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina no difiere en los trasplantados por distintas etiologías (VHC o VHC +alcohol). Desafortunadamente no disponemos de variables predictivas de respuesta obtenidas antes de iniciar el tratamiento. La respuesta virológica precoz al tercer mes de iniciado el tratamiento así como la adherencia al mismo (administración del tratamiento con las dosis plenas y duración adecuada) se asocian con tasas superiores de respuesta virológica sostenida.

6-CONCLUSIONES:

Conclusiones:

- (1) En aproximadamente una cuarta parte de los pacientes trasplantados por cirrosis secundaria al VHC, existe un antecedente de consumo significativo de alcohol antes del trasplante, situación que posiblemente haya condicionado una evolución de la enfermedad hepática más agresiva que entre aquellos sin este antecedente.
- (2) En torno a un tercio de los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica tienen una infección crónica por VHC asociada, situación que nos obliga a descartar esta infección en todo individuo candidato a trasplante hepático por cirrosis alcohólica.
- (3) La supervivencia post-trasplante es significativamente menor en el grupo de pacientes trasplantados por VHC que en el grupo de pacientes trasplantados por alcohol o en el grupo mixto.
- (4) La lesión histológica post-trasplante, es decir el patrón de evolución de la hepatitis C del injerto, es similar en los pacientes del grupo VHC que en aquellos con antecedentes de alcoholismo.
- (5) La hipertensión arterial, la diabetes mellitus y la dislipemia son dos complicaciones metabólicas que se desarrollan con mayor frecuencia en el grupo de pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica que en aquellos trasplantados por cirrosis VHC.
- (6) El desarrollo de tumores de novo fue mayor en los trasplantados por cirrosis alcohólica frente a aquellos trasplantados por cirrosis VHC.
- (7) La respuesta al tratamiento antiviral con la combinación de interferón pegilado y ribavirina no difiere en los trasplantados por distintas etiologías (VHC o VHC +alcohol).

- (8) En los pacientes con hepatitis C recurrente, la respuesta virológica precoz al 3^{er} mes de haber iniciado el tratamiento antiviral así como la adherencia al mismo predicen en ambos grupos de pacientes una respuesta virológica sostenida.
- (9) En los pacientes con hepatitis C recurrente, ninguna de las variables obtenidas antes de iniciar el tratamiento antiviral se asocia con la obtención de una respuesta virológica sostenida.

7- BIBLIOGRAFÍA:

1. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2001 Jul 5;345(1):41-52.
2. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S35-S46.
3. Pagliaro L, Peri V, Linea C, Camma C, Giunta M, Magrin S. Natural history of chronic hepatitis C. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999 Jan;31(1):28-44.
4. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997 Mar 22;349(9055):825-832.
5. Forns X, Ampurdanes S, Llovet JM, Aponte J, Quinto L, Martinez-Bauer E, et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology* 2002 Oct;36(4 Pt 1):986-992.
6. WHO. World Health Report 2002. Anex table 2: deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO regions, estimates for 2001. www.who.int/entity/whr/2002/en/whr2002_annex.2pdf
7. Prieto M, Berenguer M, Rimola A, Loinaz C, Barrios C, Clemente G, et al. Liver transplantation in hepatitis C. A spanish multicentre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:771-776.
8. Gane E, Munn S. Indications for liver transplantation. *N Z Med J* 1998 May 22;111(1066):177-179.
9. Starzl TE, Van TD, Tzakis AG, Iwatsuki S, Todo S, Marsh JW, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *JAMA* 1988 Nov 4;260(17):2542-2544.
10. McMaster P. Transplantation for alcoholic liver disease in an era of organ shortage. *Lancet* 2000 Feb 5;355(9202):424-425.
11. Schiff ER. Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 1997 Sep;26(3 Suppl 1):39S-42S.
12. Lim JK, Keeffe EB. Liver transplantation for alcoholic liver disease: current concepts and length of sobriety. *Liver Transpl* 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S31-S38.

13. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334(13):815-820.
14. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, Cordoba J, Arguello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999 Jan;29(1):250-256.
15. Berenguer M, Prieto M, San-Juan F, Rayon JM, Martinez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002 Jul;36(1):202-210.
16. Pera M, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Rimola A, Fuster J, Lacy AM, et al. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis with anti-HCV antibodies. *Transpl Int* 1997;10(4):289-292.
17. Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanusi G, Fagiuoli S, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol* 2001 May;34(5):716-722.
18. Dhar S, Omran L, Bacon BR, Solomon H, Di Bisceglie AM. Liver transplantation in patients with chronic hepatitis C and alcoholism. *Dig Dis Sci* 1999 Oct;44(10):2003-2007.
19. Goldar-Najafi A, Gordon FD, Lewis WD, Pomfret E, Pomposelli JJ, Jenkins RL, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease with or without hepatitis C. *Int J Surg Pathol* 2002 Apr;10(2):115-122.
20. Bellentani S, Pozzato G, Saccoccio G, Crovatto M, Croce LS, Mazzoran L, et al. Clinical course and risk factors of hepatitis C virus related liver disease in the general population: report from the Dionysos study. *Gut* 1999 Jun;44(6):874-880.
21. Cromie SL, Jenkins PJ, Bowden DS, Dudley FJ. Chronic hepatitis C: effect of alcohol on hepatitic activity and viral titre. *J Hepatol* 1996 Dec;25(6):821-826.
22. Pessione F, Degos F, Marcellin P, Duchatelle V, Njapoum C, Martinot-Peignoux M, et al. Effect of alcohol consumption on serum hepatitis C virus RNA and histological lesions in chronic hepatitis C. *Hepatology* 1998 Jun;27(6):1717-1722.
23. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 2000 Dec 7;343(23):1666-1672.

24. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet* 2001 Sep 22;358(9286):958-965.
25. Zeuzem S, Hultcrantz R, Bourliere M, Goeser T, Marcellin P, Sanchez-Tapias J, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of chronic hepatitis C in previously untreated patients infected with HCV genotypes 2 or 3. *J Hepatol* 2004 Jun;40(6):993-999.
26. Berenguer M, Palau A, Fernandez A, Benlloch S, Aguilera V, Prieto M, et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2006 Jul;12(7):1067-1076.
27. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science* 1989;244:359-362.
28. Miller RH, Purcell RH. Hepatitis C virus shares amino acid sequence similarity with pestiviruses and flaviviruses as well as members of two plant virus supergroups. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990 Mar;87(6):2057-2061.
29. Neyts J, Leyssen P, De CE. Infections with flaviviridae. *Verh K Acad Geneesk Belg* 1999;61(6):661-697.
30. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology* 1997 Jun;25(6):1527-1538.
31. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis* 1995 Feb;15(1):41-63.
32. Hijikata M, Kato N, Ootsuyama Y, Nakagawa M, Shimotohno K. Gene mapping of the putative structural region of the hepatitis C virus genome by in vitro processing analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991 Jul 1;88(13):5547-5551.
33. Furione M, Simoncini L, Gatti M, Baldanti F, Grazia RM, Gerna G. HCV genotyping by three methods: analysis of discordant results based on sequencing. *J Clin Virol* 1999 Aug;13(3):121-130.
34. Yanagi M, St CM, Emerson SU, Purcell RH, Bukh J. In vivo analysis of the 3' untranslated region of the hepatitis C virus after in vitro mutagenesis of an infectious cDNA clone. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Mar 2;96(5):2291-2295.

35. Thomas HC, Torok ME, Forton DM, Taylor-Robinson SD. Possible mechanisms of action and reasons for failure of antiviral therapy in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999;31 Suppl 1:152-159.
36. Pavio N, Taylor DR, Lai MM. Detection of a novel unglycosylated form of hepatitis C virus E2 envelope protein that is located in the cytosol and interacts with PKR. *J Virol* 2002 Feb;76(3):1265-1272.
37. Weiner AJ, Brauer MJ, Rosenblatt J, Richman KH, Tung J, Crawford K, et al. Variable and hypervariable domains are found in the regions of HCV corresponding to the flavivirus envelope and NS1 proteins and the pestivirus envelope glycoproteins. *Virology* 1991 Feb;180(2):842-848.
38. Kato N, Ootsuyama Y, Ohkoshi S, Nakazawa T, Sekiya H, Hijikata M, et al. Characterization of hypervariable regions in the putative envelope protein of hepatitis C virus. *Biochem Biophys Res Commun* 1992 Nov 30;189(1):119-127.
39. Carrere-Kremer S, Montpellier-Pala C, Cocquerel L, Wychowski C, Penin F, Dubuisson J. Subcellular localization and topology of the p7 polypeptide of hepatitis C virus. *J Virol* 2002 Apr;76(8):3720-3730.
40. Santolini E, Pacini L, Fipaldini C, Migliaccio G, Monica N. The NS2 protein of hepatitis C virus is a transmembrane polypeptide. *J Virol* 1995 Dec;69(12):7461-7471.
41. Kwong AD, Kim JL, Rao G, Lipovsek D, Raybuck SA. Hepatitis C virus NS3/4A protease. *Antiviral Res* 1999 Feb;41(1):67-84.
42. Gallinari P, Brennan D, Nardi C, Brunetti M, Tomei L, Steinkuhler C, et al. Multiple enzymatic activities associated with recombinant NS3 protein of hepatitis C virus. *J Virol* 1998 Aug;72(8):6758-6769.
43. Tai CL, Chi WK, Chen DS, Hwang LH. The helicase activity associated with hepatitis C virus nonstructural protein 3 (NS3). *J Virol* 1996 Dec;70(12):8477-8484.
44. Hahm B, Han DS, Back SH, Song OK, Cho MJ, Kim CJ, et al. NS3-4A of hepatitis C virus is a chymotrypsin-like protease. *J Virol* 1995 Apr;69(4):2534-2539.
45. Lohmann V, Korner F, Dobierzewska A, Bartenschlager R. Mutations in hepatitis C virus RNAs conferring cell culture adaptation. *J Virol* 2001 Feb;75(3):1437-1449.
46. Enomoto N, Sakuma I, Asahina Y, Kurosaki M, Murakami T, Yamamoto C, et al. Mutations in the nonstructural protein 5A gene and response to

- interferon in patients with chronic hepatitis C virus 1b infection. *N Engl J Med* 1996 Jan 11;334(2):77-81.
47. Hagedorn CH, van Beers EH, De SC. Hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase (NS5B polymerase). *Curr Top Microbiol Immunol* 2000;242:225-260.
 48. Oh JW, Ito T, Lai MM. A recombinant hepatitis C virus RNA-dependent RNA polymerase capable of copying the full-length viral RNA. *J Virol* 1999 Sep;73(9):7694-7702.
 49. Martell M, Esteban JI, Quer J, Genesca J, Weiner A, Esteban R, et al. Hepatitis C virus (HCV) circulates as a population of different but closely related genomes: quasispecies nature of HCV genome distribution. *J Virol* 1992 May;66(5):3225-3229.
 50. Domingo E, Menendez-Arias L, Quinones-Mateu ME, Holguin A, Gutierrez-Rivas M, Martinez MA, et al. Viral quasispecies and the problem of vaccine-escape and drug-resistant mutants. *Prog Drug Res* 1997;48:99-128.
 51. Ogata N, Alter HJ, Miller RH, Purcell RH. Nucleotide sequence and mutation rate of the H strain of hepatitis C virus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1991 Apr 15;88(8):3392-3396.
 52. Okamoto H, Kojima M, Okada S, Yoshizawa H, Iizuka H, Tanaka T, et al. Genetic drift of hepatitis C virus during an 8.2-year infection in a chimpanzee: variability and stability. *Virology* 1992 Oct;190(2):894-899.
 53. Simmonds P. Variability of hepatitis C virus. *Hepatology* 1995 Feb;21(2):570-583.
 54. Dusheiko G, Schmilovitz-Weiss H, Brown D, McOmish F, Yap PL, Sherlock S, et al. Hepatitis C virus genotypes: an investigation of type-specific differences in geographic origin and disease. *Hepatology* 1994 Jan;19(1):13-18.
 55. Rall CJ, Dienstag JL. Epidemiology of hepatitis C virus infection. *Semin Gastrointest Dis* 1995 Jan;6(1):3-12.
 56. Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C. *Hepatology* 1997 Sep;26(3 Suppl 1):62S-65S.
 57. Esteban JI, Lopez-Talavera JC, Genesca J, Madoz P, Viladomiu L, Muniz E, et al. High rate of infectivity and liver disease in blood donors with antibodies to hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991 Sep 15;115(6):443-449.

58. Prieto M, Olaso V, Verdú C, Córdoba J, Gisbert C, Rayón M, et al. Does the healthy Hepatitis C Virus carrier state really exist? An analysis using polymerase chain reaction. *Hepatology* 1995;22(2):413-417.
59. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, Melpolder JC, Houghton M, Choo QL, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1989 Nov 30;321(22):1494-1500.
60. Donahue JG, Munoz A, Ness PM, Brown DE, Jr., Yawn DH, McAllister HA, Jr., et al. The declining risk of post-transfusion hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1992 Aug 6;327(6):369-373.
61. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, et al. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 1996 Jun 27;334(26):1691-1696.
62. Pereira BJ, Wright TL, Schmid CH, Levey AS. A controlled study of hepatitis C transmission by organ transplantation. The New England Organ Bank Hepatitis C Study Group. *Lancet* 1995 Feb 25;345(8948):484-487.
63. Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E, Nakano Y, Furuta S, Nishioka K, et al. Hepatitis C in hospital employees with needlestick injuries. *Ann Intern Med* 1991 Sep 1;115(5):367-369.
64. Schiff ER. Hepatitis C among health care providers: risk factors and possible prophylaxis. *Hepatology* 1992 Nov;16(5):1300-1301.
65. Bronowicki JP, Venard V, Botte C, Monhoven N, Gastin I, Chone L, et al. Patient-to-patient transmission of hepatitis C virus during colonoscopy. *N Engl J Med* 1997 Jul 24;337(4):237-240.
66. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S99-105.
67. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S106-S113.
68. Di Bisceglie AM, Goodman ZD, Ishak KG, Hoofnagle JH, Melpolder JJ, Alter HJ. Long-term clinical and histopathological follow-up of chronic posttransfusion hepatitis. *Hepatology* 1991 Dec;14(6):969-974.
69. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997 Sep;26(3 Suppl 1):34S-38S.

70. El-Serag HB. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S74-S83.
71. Poynard T, Ratzu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis c. *J Hepatol* 2001 May;34(5):730-739.
72. Zeuzem S, Scheuermann EH, Waschk D, Lee JH, Blaser C, Franke A, et al. Phylogenetic analysis of hepatitis C virus isolates from hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996 Mar;49(3):896-902.
73. Lopez-Labrador FX, Ampurdanes S, Fornis X, Castells A, Saiz JC, Costa J, et al. Hepatitis C virus (HCV) genotypes in Spanish patients with HCV infection: relationship between HCV genotype 1b, cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1997 Dec;27(6):959-965.
74. Pawlotsky JM, Pellerin M, Bouvier M, Roudot-Thoraval F, Germanidis G, Bastie A, et al. Genetic complexity of the hypervariable region 1 (HVR1) of hepatitis C virus (HCV): influence on the characteristics of the infection and responses to interferon alfa therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 1998 Apr;54(4):256-264.
75. Alter HJ, Seeff LB. Recovery, persistence, and sequelae in hepatitis C virus infection: a perspective on long-term outcome. *Semin Liver Dis* 2000;20(1):17-35.
76. Tong MJ, el Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995 Jun 1;332(22):1463-1466.
77. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology* 2000 Jul;32(1):91-96.
78. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med* 1999 Apr 22;340(16):1228-1233.
79. Monto A, Alonzo J, Watson JJ, Grunfeld C, Wright TL. Steatosis in chronic hepatitis C: relative contributions of obesity, diabetes mellitus, and alcohol. *Hepatology* 2002 Sep;36(3):729-736.
80. Soto B, Sanchez-Quijano A, Rodrigo L, del Olmo JA, Garcia-Bengochea M, Hernandez-Quero J, et al. Human immunodeficiency virus infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997 Jan;26(1):1-5.

81. Ortiz V, Berenguer M, Rayon JM, Carrasco D, Berenguer J. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. *Am J Gastroenterol* 2002 Sep;97(9):2408-2414.
82. Nguyen TT, Sedghi-Vaziri A, Wilkes LB, Mondala T, Pockros PJ, Lindsay KL, et al. Fluctuations in viral load (HCV RNA) are relatively insignificant in untreated patients with chronic HCV infection. *J Viral Hepat* 1996 Mar;3(2):75-78.
83. Chazouilleres O, Kim M, Combs C, Ferrell L, Bacchetti P, Roberts J, et al. Quantitation of hepatitis C virus RNA in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1994;106(4):994-999.
84. Bouvier-Alias M, Patel K, Dahari H, Beaucourt S, Larderie P, Blatt L, et al. Clinical utility of total HCV core antigen quantification: a new indirect marker of HCV replication. *Hepatology* 2002 Jul;36(1):211-218.
85. Lee SR, Peterson J, Niven P, Bahl C, Page E, DeLeys R, et al. Efficacy of a hepatitis C virus core antigen enzyme-linked immunosorbent assay for the identification of 'window-phase' blood donations. *Vox Sang* 2001 Jan;80(1):19-23.
86. Pawlotsky JM. Molecular diagnosis of viral hepatitis. *Gastroenterology* 2002 May;122(6):1554-1568.
87. Hendricks DA, Friesenhahn M, Tanimoto L, Goergen B, Dodge D, Comanor L. Multicenter evaluation of the VERSANT HCV RNA qualitative assay for detection of hepatitis C virus RNA. *J Clin Microbiol* 2003 Feb;41(2):651-656.
88. Seme K, Poljak M, Babic DZ, Mocilnik T, Vince A. The role of core antigen detection in management of hepatitis C: a critical review. *J Clin Virol* 2005 Feb;32(2):92-101.
89. Saldanha J, Lelie N, Heath A. Establishment of the first international standard for nucleic acid amplification technology (NAT) assays for HCV RNA. WHO Collaborative Study Group. *Vox Sang* 1999;76(3):149-158.
90. Gournlain K, Soulier A, Pellegrin B, Bouvier-Alias M, Hezode C, Darthuy F, et al. Dynamic range of hepatitis C virus RNA quantification with the Cobas Ampliprep-Cobas Amplicor HCV Monitor v2.0 assay. *J Clin Microbiol* 2005 Apr;43(4):1669-1673.
91. Schuttler CG, Thomas C, Discher T, Friese G, Lohmeyer J, Schuster R, et al. Variable ratio of hepatitis C virus RNA to viral core antigen in patient sera. *J Clin Microbiol* 2004 May;42(5):1977-1981.

92. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B antibodies. *Science* 1989;244:362-364.
93. Ebeling F, Naukkarinen R, Leikola J. Recombinant immunoblot assay for hepatitis C virus antibody as predictor of infectivity. *Lancet* 1990 Apr 21;335(8695):982-983.
94. McHutchison JG, Person JL, Govindarajan S, Valinluck B, Gore T, Lee SR, et al. Improved detection of hepatitis C virus antibodies in high-risk populations. *Hepatology* 1992 Jan;15(1):19-25.
95. Riezu-Boj JI, Parker D, Civeira MP, Phippard D, Corbishley TP, Camps J, et al. Detection of hepatitis C virus antibodies with new recombinant antigens: assessment in chronic liver diseases. *J Hepatol* 1992 Jul;15(3):309-313.
96. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology* 2002 Nov;36(5 Suppl 1):S65-S73.
97. Goodman ZD, Ishak KG. Histopathology of hepatitis C virus infection. *Semin Liver Dis* 1995 Feb;15(1):70-81.
98. Vyberg M. The hepatitis-associated bile duct lesion. *Liver* 1993 Dec;13(6):289-301.
99. Zetterman RK. Chronic hepatitis: is it persistent, active, or just chronic? *Am J Gastroenterol* 1993 Jan;88(1):1-2.
100. Czaja AJ. Chronic active hepatitis: the challenge for a new nomenclature. *Ann Intern Med* 1993 Sep 15;119(6):510-517.
101. Terminology of chronic hepatitis, hepatic allograft rejection, and nodular lesions of the liver: summary of recommendations developed by an international working party, supported by the World Congresses of Gastroenterology, Los Angeles, 1994. *Am J Gastroenterol* 1994 Aug;89(8 Suppl):S177-S181.
102. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994 Jun;19(6):1513-1520.
103. Scheuer PJ. The nomenclature of chronic hepatitis: time for a change. *J Hepatol* 1995 Jan;22(1):112-114.
104. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, Chen TS, Craig R, Kaplowitz N, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing

histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1(5):431-435.

105. Mendenhall CL, Seeff L, Diehl AM, Ghosn SJ, French SW, Gartside PS, et al. Antibodies to hepatitis B virus and hepatitis C virus in alcoholic hepatitis and cirrhosis: their prevalence and clinical relevance. The VA Cooperative Study Group (No. 119). *Hepatology* 1991 Oct;14(4 Pt 1):581-589.
106. Takase S, Matsuda Y, Sawada M, Takada N, Takada A. Effect of alcohol abuse on HCV replication. *Gastroenterol Jpn* 1993 Apr;28(2):322.
107. Sata M, Fukuizumi K, Uchimura Y, Nakano H, Ishii K, Kumashiro R, et al. Hepatitis C virus infection in patients with clinically diagnosed alcoholic liver diseases. *J Viral Hepat* 1996 May;3(3):143-148.
108. Anand BS, Velez M. Influence of chronic alcohol abuse on hepatitis C virus replication. *Dig Dis* 2000;18(3):168-171.
109. Khan KN, Yatsushashi H. Effect of alcohol consumption on the progression of hepatitis C virus infection and risk of hepatocellular carcinoma in Japanese patients. *Alcohol Alcohol* 2000 May;35(3):286-295.
110. Bagasra O, Kajdacsy-Balla A, Lischner HW, Pomerantz RJ. Alcohol intake increases human immunodeficiency virus type 1 replication in human peripheral blood mononuclear cells. *J Infect Dis* 1993 Apr;167(4):789-797.
111. Geissler M, Gesien A, Wands JR. Inhibitory effects of chronic ethanol consumption on cellular immune responses to hepatitis C virus core protein are reversed by genetic immunizations augmented with cytokine-expressing plasmids. *J Immunol* 1997 Nov 15;159(10):5107-5113.
112. Pianko S, Patella S, Sievert W. Alcohol consumption induces hepatocyte apoptosis in patients with chronic hepatitis C infection. *J Gastroenterol Hepatol* 2000 Jul;15(7):798-805.
113. Serfaty L, Poujol-Robert A, Carbonell N, Chazouilleres O, Poupon RE, Poupon R. Effect of the interaction between steatosis and alcohol intake on liver fibrosis progression in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2002 Jul;97(7):1807-1812.
114. Anderson S, Nevins CL, Green LK, El-Zimaity H, Anand BS. Assessment of liver histology in chronic alcoholics with and without hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 2001 Jul;46(7):1393-1398.

115. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von OJ, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2001 Oct;34(4 Pt 1):809-816.
116. Corrao G, Arico S. Independent and combined action of hepatitis C virus infection and alcohol consumption on the risk of symptomatic liver cirrhosis. *Hepatology* 1998 Apr;27(4):914-919.
117. Roudot-Thoraval F, Bastie A, Pawlotsky JM, Dhumeaux D. Epidemiological factors affecting the severity of hepatitis C virus-related liver disease: a French survey of 6,664 patients. The Study Group for the Prevalence and the Epidemiology of Hepatitis C Virus. *Hepatology* 1997 Aug;26(2):485-490.
118. Yamauchi M, Nakahara M, Maezawa Y, Satoh S, Nishikawa F, Ohata M, et al. Prevalence of hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic cirrhosis and prior exposure to hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1993 Jan;88(1):39-43.
119. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002 Apr;122(4):889-896.
120. Davis GL, Albright JE, Cook SF, Rosenberg DM. Projecting future complications of chronic hepatitis C in the United States. *Liver Transpl* 2003 Apr;9(4):331-338.
121. Charlton M. Liver biopsy, viral kinetics, and the impact of viremia on severity of hepatitis C virus recurrence. *Liver Transpl* 2003 Nov;9(11):S58-S62.
122. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000 Oct;32(4 Pt 1):852-858.
123. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Seehofer D, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Fibrosis progression after liver transplantation in patients with recurrent hepatitis C. *J Hepatol* 2004 Nov;41(5):830-836.
124. Wright TL, Donegan E, Hsu HH, Ferrell L, Lake JR, Kim M, et al. Recurrent and acquired hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Gastroenterology* 1992;103(1):317-322.
125. Feray C, Samuel D, Thiers V, Gigou M, Pichon F, Bismuth A, et al. Reinfection of liver graft by hepatitis C virus after liver transplantation. *J Clin Invest* 1992;89(4):1361-1365.

126. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, Prieto M, Kim M, Rayon M, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: increase in recent years. *J Hepatol* 2000 Apr;32(4):673-684.
127. Konig V, Bauditz J, Lobeck H, Lusebrink R, Neuhaus P, Blumhardt G, et al. Hepatitis C virus reinfection in allografts after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992;16(5):1137-1143.
128. Ferrell LD, Wright TL, Roberts J, Ascher N, Lake J. Hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Hepatology* 1992;16(4):865-876.
129. Ascher NL, Lake JR, Emond J, Roberts J. Liver transplantation for hepatitis C virus-related cirrhosis. *Hepatology* 1994;20(1 Pt 2):24S-27S.
130. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, Carrasco D, Rayon M, San Juan F, et al. Delayed onset of severe hepatitis C-related liver damage following liver transplantation: a matter of concern? *Liver Transpl* 2003 Nov;9(11):1152-1158.
131. Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F, Ricchiuti A, Cocchis D, Fop F, et al. Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers. *Transpl Int* 2003 Jul;16(7):486-493.
132. Wali M, Harrison RF, Gow PJ, Mutimer D. Advancing donor liver age and rapid fibrosis progression following transplantation for hepatitis C. *Gut* 2002 Aug;51(2):248-252.
133. Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayko M, Everhart J, et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology* 1996 Jul;24(1):89-96.
134. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology* 1998 Sep;28(3):823-830.
135. Zekry A, Whiting P, Crawford D, Angus P, Jeffrey G, Padbury R, et al. Liver transplantation for HCV-associated liver cirrhosis: Predictors of outcomes in a population with significant genotype 3 and 4 distribution. *Liver Transpl* 2003 Apr;9(4):339-347.
136. Doughty AL, Zekry A, Spencer JD, Turhan S, Painter D, McCaughan GW. Spontaneous clearance of hepatitis C virus infection post-liver transplantation is associated with rapidly changing quasispecies: a single case report. *Liver Transpl* 2000 Sep;6(5):648-653.

137. Feray C, Gigou M, Samuel D, Paradis V, Wilber J, David MF, et al. The course of hepatitis C virus infection after liver transplantation. *Hepatology* 1994;20(5):1137-1143.
138. Zhou S, Terrault NA, Ferrell L, Hahn JA, Lau JY, Simmonds P, et al. Severity of liver disease in liver transplantation recipients with hepatitis C virus infection: relationship to genotype and level of viremia. *Hepatology* 1996;24:1041-1046.
139. Benhamou Y, Bochet M, Di M, V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999 Oct;30(4):1054-1058.
140. Bjoro K, Skaug K, Haaland T, Froland SS. Long-term outcome of chronic hepatitis C virus infection in primary hypogammaglobulinaemia. *QJM* 1999 Aug;92(8):433-441.
141. Testa G, Crippin JS, Netto GJ, Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl* 2000 Sep;6(5):553-561.
142. Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E, Schluger LK, Theise N, Kishikawa K, et al. Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995;21(1):30-34.
143. Singh N, Gayowski T, Ndimbie OK, Nedjar S, Wagener MM, Yu VL. Recurrent hepatitis C virus hepatitis in liver transplant recipients receiving tacrolimus: Association with rejection and increased immunosuppression after transplantation. *Surgery* 1996;119(4):452-456.
144. Johnson MW, Washburn WK, Freeman RB, FitzMaurice SE, Dienstag J, Basgoz N, et al. Hepatitis C viral infection in liver transplantation. *Arch Surg* 1996 Mar;131(3):284-291.
145. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San JF, Rayon JM, Benlloch S, et al. Effect of calcineurin inhibitors on survival and histologic disease severity in HCV-infected liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2006 May;12(5):762-767.
146. Burak KW, Kremers WK, Batts KP, Wiesner RH, Rosen CB, Razonable RR, et al. Impact of cytomegalovirus infection, year of transplantation, and donor age on outcomes after liver transplantation for hepatitis C. *Liver Transpl* 2002 Apr;8(4):362-369.

147. Zamboni F, Franchello A, David E, Rocca G, Ricchiuti A, Lavezzo B, et al. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant* 2001 Feb;15(1):53-57.
148. Gonzalez-Peralta RP, Lau JY. Do viral genotypes and HLA matching influence the outcome of recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation? [editorial; comment]. *Liver Transpl Surg* 1998 Jan;4(1):104-108.
149. Martell M, Esteban JI, Quer J, Vargas V, Esteban R, Guardia J, et al. Dynamic behavior of hepatitis C virus quasispecies in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *J Virol* 1994;68(5):3425-3436.
150. Laskus T, Wang LF, Rakela J, Vargas H, Pinna AD, Tsamandas AC, et al. Dynamic behavior of hepatitis C virus in chronically infected patients receiving liver graft from infected donors. *Virology* 1996 Jun 1;220(1):171-176.
151. Okamoto H, Mishiro S, Tokita H, Tsuda F, Miyakawa Y, Mayumi M. Superinfection of chimpanzees carrying hepatitis C virus of genotype II/1b with that of genotype III/2a or I/1a. *Hepatology* 1994;20:1131-1136.
152. Roizen R, Kerr WC, Fillmore KM. Cirrhosis mortality and per capita consumption of distilled spirits, United States, 1949-94: trend analysis. *BMJ* 1999 Sep 11;319(7211):666-670.
153. Datos del Registro Europeo de Trasplante hepático (diciembre 2004). Disponible en www.eltr.org
154. Neuberger J, Schulz KH, Day C, Fleig W, Berlakovich GA, Berenguer M, et al. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002 Jan;36(1):130-137.
155. Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Manton G, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multi-centre group. *J Hepatol* 1999 Jun;30(6):1130-1137.
156. Wiesner RH, Lombardero M, Lake JR, Everhart J, Detre KM. Liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease: an assessment of outcomes. *Liver Transpl Surg* 1997 May;3(3):231-239.
157. Jain A, DiMartini A, Kashyap R, Youk A, Rohal S, Fung J. Long-term follow-up after liver transplantation for alcoholic liver disease under tacrolimus. *Transplantation* 2000 Nov 15;70(9):1335-1342.

158. Bizollon T, Palazzo U, Ducerf C, Chevallier M, Elliott M, Baulieux J, et al. Pilot study of the combination of interferon alfa and ribavirin as therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation [see comments]. *Hepatology* 1997 Aug;26(2):500-504.
159. Alberti AB, Belli LS, Airoldi A, De Carlis L, Rondinara G, Minola E, et al. Combined therapy with interferon and low-dose ribavirin in posttransplantation recurrent hepatitis C: a pragmatic study. *Liver Transpl* 2001 Oct;7(10):870-876.
160. Firpi RJ, Abdelmalek MF, Soldevila-Pico C, Reed A, Hemming A, Howard R, et al. Combination of interferon alfa-2b and ribavirin in liver transplant recipients with histological recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2002 Nov;8(11):1000-1006.
161. Gopal DV, Rabkin JM, Berk BS, Corless CL, Chou S, Olyaei A, et al. Treatment of progressive hepatitis C recurrence after liver transplantation with combination interferon plus ribavirin. *Liver Transpl* 2001 Mar;7(3):181-190.
162. Samuel D, Bizollon T, Feray C, Roche B, Ahmed SN, Lemonnier C, et al. Interferon-alpha 2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C after liver transplantation: A randomized study. *Gastroenterology* 2003 Mar;124(3):642-650.
163. Berenguer M, Prieto M, Palau A, Carrasco D, Rayon JM, Calvo F, et al. Recurrent hepatitis C genotype 1b following liver transplantation: treatment with combination interferon-ribavirin therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 Nov;16(11):1207-1212.
164. Ross AS, Bhan AK, Pascual M, Thiim M, Benedict CA, Chung RT. Pegylated interferon alpha-2b plus ribavirin in the treatment of post-liver transplant recurrent hepatitis C. *Clin Transplant* 2004 Apr;18(2):166-173.
165. Dumortier J, Scoazec JY, Chevallier P, Boillot O. Treatment of recurrent hepatitis C after liver transplantation: a pilot study of peginterferon alfa-2b and ribavirin combination. *J Hepatol* 2004 Apr;40(4):669-674.
166. Rodriguez-Luna H, Vargas HE. Management of hepatitis C virus infection in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2005 May;11(5):479-489.
167. Neff GW, Montalbano M, O'Brien CB, Nishida S, Safdar K, Bejarano PA, et al. Treatment of established recurrent hepatitis C in liver-transplant recipients with pegylated interferon-alfa-2b and ribavirin therapy. *Transplantation* 2004 Nov 15;78(9):1303-1307.

168. Crippin JS, Terrault N, McCashland TM, Sheiner PA, Charlton M. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C [abstract]. *Hepatology* 2000;32:308A.
169. Forns X, Garcia-Retortillo M, Serrano T, Feliu A, Suarez F, de la MM, et al. Antiviral therapy of patients with decompensated cirrhosis to prevent recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *J Hepatol* 2003 Sep;39(3):389-396.
170. Thomas RM, Brems JJ, Guzman-Hartman G, Yong S, Cavaliere P, Van Thiel DH. Infection with chronic hepatitis C virus and liver transplantation: a role for interferon therapy before transplantation. *Liver Transpl* 2003 Sep;9(9):905-915.
171. Everson G, Trouillot T, Trotter J, Halprin A, McKinley C, Fey B, et al. Treatment of decompensated cirrhotics with a low dose regimen of interferon plus ribavirin [abstract]. *Hepatology* 2000;32:308A.
172. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, et al. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002 Mar;35(3):680-687.
173. Sheiner PA, Boros P, Klion FM, Thung SN, Schluger LK, Lau JY, et al. The efficacy of prophylactic interferon alfa-2b in preventing recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1998 Sep;28(3):831-838.
174. Singh N, Gayowski T, Wannstedt CF, Shakil AO, Wagener MM, Fung JJ, et al. Interferon-alpha for prophylaxis of recurrent viral hepatitis C in liver transplant recipients: a prospective, randomized, controlled trial. *Transplantation* 1998 Jan 15;65(1):82-86.
175. Mazzaferro V, Tagger A, Schiavo M, Regalia E, Pulvirenti A, Ribero ML, et al. Prevention of recurrent hepatitis C after liver transplantation with early interferon and ribavirin treatment. *Transplant Proc* 2001 Feb;33(1-2):1355-1357.
176. Chalasani N, Manzarbeitia C, Ferenci P, Vogel W, Fontana RJ, Voigt M, et al. Peginterferon alfa-2a for hepatitis C after liver transplantation: two randomized, controlled trials. *Hepatology* 2005 Feb;41(2):289-298.
177. Shergill AK, Khalili M, Straley S, Bollinger K, Roberts JP, Ascher NA, et al. Applicability, tolerability and efficacy of preemptive antiviral therapy in hepatitis C-infected patients undergoing liver transplantation. *Am J Transplant* 2005 Jan;5(1):118-124.

178. Bizollon T, Pradat P, Mabrut JY, Chevallier M, Adham M, Radenne S, et al. Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2005 Aug;5(8):1909-1913.
179. Saab S, Kalmaz D, Gajjar NA, Hiatt J, Durazo F, Han S, et al. Outcomes of acute rejection after interferon therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2004 Jul;10(7):859-867.
180. Davis GL, Nelson DR, Terrault N, Pruett TL, Schiano TD, Fletcher CV, et al. A randomized, open-label study to evaluate the safety and pharmacokinetics of human hepatitis C immune globulin (Civacir) in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2005 Aug;11(8):941-949.
181. Willems B, EDE M, Marotta P et al. Anti-HCV human immunoglobulin for the prevention of grafts infection in HCV-related liver transplantation-A pilotstudy (abstract). *J Hepatol* 2002;36:32
182. Loguercio C, Di PM, Di Marino MP, Federico A, Disalvo D, Crafa E, et al. Drinking habits of subjects with hepatitis C virus-related chronic liver disease: prevalence and effect on clinical, virological and pathological aspects. *Alcohol Alcohol* 2000 May;35(3):296-301.
183. Ohnishi K, Matsuo S, Matsutani K, Itahashi M, Kakihara K, Suzuki K, et al. Interferon therapy for chronic hepatitis C in habitual drinkers: comparison with chronic hepatitis C in infrequent drinkers. *Am J Gastroenterol* 1996 Jul;91(7):1374-1379.
184. Okazaki T, Yoshihara H, Suzuki K, Yamada Y, Tsujimura T, Kawano K, et al. Efficacy of interferon therapy in patients with chronic hepatitis C. Comparison between non-drinkers and drinkers. *Scand J Gastroenterol* 1994 Nov;29(11):1039-1043.
185. Tabone M, Sidoli L, Laudi C, Pellegrino S, Rocca G, Della MP, et al. Alcohol abstinence does not offset the strong negative effect of lifetime alcohol consumption on the outcome of interferon therapy. *J Viral Hepat* 2002 Jul;9(4):288-294.
186. Neumann UP, Berg T, Bahra M, Puhl G, Guckelberger O, Langrehr JM, et al. Long-term outcome of liver transplants for chronic hepatitis C: a 10-year follow-up. *Transplantation* 2004 Jan 27;77(2):226-231.
187. Osorio RW, Ascher NL, Avery M, Bacchetti P, Roberts JP, Lake JR. Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994 Jul;20(1 Pt 1):105-110.

188. Lucey MR, Carr K, Beresford TP, Fisher LR, Shieck V, Brown KA, et al. Alcohol use after liver transplantation in alcoholics: a clinical cohort follow-up study. *Hepatology* 1997 May;25(5):1223-1227.
189. Burra P, Mioni D, Cillo U, Fagioli S, Senzolo M, Naccarato R, et al. Long-term medical and psycho-social evaluation of patients undergoing orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Transpl Int* 2000;13 Suppl 1:S174-S178.
190. Yoshizawa H. Hepatocellular carcinoma associated with hepatitis C virus infection in Japan: projection to other countries in the foreseeable future. *Oncology* 2002;62 Suppl 1:8-17.
191. Miller PM, Anton RF, Egan BM, Basile J, Nguyen SA. Excessive alcohol consumption and hypertension: clinical implications of current research. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005 Jun;7(6):346-351.
192. Huntgeburth M, Ten FH, Rosenkranz S. Alcohol consumption and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2005 Jun;7(3):180-185.
193. Berenguer M, Aguilera V, Prieto M, San JF, Rayon JM, Benlloch S, et al. Significant improvement in the outcome of HCV-infected transplant recipients by avoiding rapid steroid tapering and potent induction immunosuppression. *J Hepatol* 2006 Apr;44(4):717-722.
194. Ratziu V, Heurtier A, Bonyhay L, Poynard T, Giral P. Review article: an unexpected virus-host interaction--the hepatitis C virus-diabetes link. *Aliment Pharmacol Ther* 2005 Nov;22 Suppl 2:56-60.
195. Antonelli A, Ferri C, Fallahi P, Pampana A, Ferrari SM, Goglia F, et al. Hepatitis C virus infection: evidence for an association with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005 Oct;28(10):2548-2550.
196. Marchetti P. New-onset diabetes after liver transplantation: from pathogenesis to management. *Liver Transpl* 2005 Jun;11(6):612-620.
197. Mirabella S, Brunati A, Ricchiuti A, Pierini A, Franchello A, Salizzoni M. New-onset diabetes after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005 Jul;37(6):2636-2637.
198. Levy M, Backman L, Husberg B, Goldstein R, McMillan R, Gibbs J, et al. De novo malignancy following liver transplantation: a single-center study. *Transplant Proc* 1993 Feb;25(1 Pt 2):1397-1399.
199. Jonas S, Rayes N, Neumann U, Neuhaus R, Bechstein WO, Guckelberger O, et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple

immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 1997 Sep 15;80(6):1141-1150.

200. Sheiner PA, Magliocca JF, Bodian CA, Kim-Schluger L, Altaca G, Guarrera JV, et al. Long-term medical complications in patients surviving > or = 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000 Mar 15;69(5):781-789.
201. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J, et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation* 1998 Nov 15;66(9):1193-1200.
202. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, San Juan F, Rayon M, et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant* 2004 Apr;4(4):596-604.
203. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl* 2001 Sep;7(9):811-815.
204. Castells L, Vargas V, Allende H, Bilbao I, Luis LJ, Margarit C, et al. Combined treatment with pegylated interferon (alpha-2b) and ribavirin in the acute phase of hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2005 Jul;43(1):53-59.
205. Neumann U, Puhl G, Bahra M, Berg T, Langrehr JM, Neuhaus R, et al. Treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with peginterferon alfa-2B plus ribavirin. *Transplantation* 2006 Jul 15;82(1):43-47.